

**SIMULASI MODEL DISKRIT RESPON SISTEM IMUN
PADA PENYEBARAN TUMOR OTAK
DENGAN METODE BEDA HINGGA STANDAR**

SKRIPSI

**OLEH
ICHA ZAKIYYA NAFISAH ROZA
NIM. 17610116**



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2021**

**SIMULASI MODEL DISKRIT RESPON SISTEM IMUN
PADA PENYEBARAN TUMOR OTAK
DENGAN METODE BEDA HINGGA STANDAR**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)**

**OLEH
ICHA ZAKIYYA NAFISAH ROZA
NIM. 17610116**

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2021**

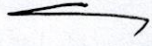
**SIMULASI MODEL DISKRIT RESPON SISTEM IMUN
PADA PENYEBARAN TUMOR OTAK
DENGAN METODE BEDA HINGGA STANDAR**

SKRIPSI

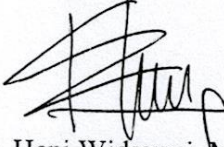
**OLEH
ICHA ZAKIYYA NAFISAH ROZA
NIM. 17610116**

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal, 04 Oktober 2021

Pembimbing I,


Dr. Usman Pagalay, M.Si
NIP. 19650414 200312 1 001

Pembimbing II,


Dr. Heni Widayani, M.Si
NIDT. 19901006 20180201 2 229

Mengetahui,

Ketua Program Studi


Dr. Elly Susanti, M.Sc
NIP. 19741129 200012 2 005



**SIMULASI MODEL DISKRIT RESPON SISTEM IMUN
PADA PENYEBARAN TUMOR OTAK
DENGAN METODE BEDA HINGGA STANDAR**

SKRIPSI

**OLEH
ICHA ZAKIYYA NAFISAH ROZA
NIM. 17610116**

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)

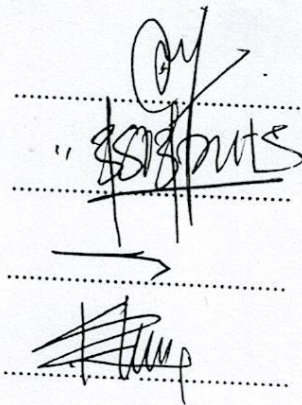
Tanggal, 24 November 2021

Penguji Utama : Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si

Ketua Penguji : Dr. Elly Susanti, M.Sc


Sekretaris Penguji : Dr. Usman Pagalay, M.Si

Anggota Penguji : Dr. Heni Widayani, M.Si





Mengetahui,
Ketua Program Studi


Dr. Elly Susanti, M.Sc
NIP. 19741129 200012 2 005

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Icha Zakiyya Nafisah Roza

NIM : 17610116

Program Studi : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Simulasi Model Diskrit Respon Sistem Imun pada
Penyebaran Tumor Otak dengan Metode Beda Hingga
Standar

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan, atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar rujukan. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 25 Oktober 2021

Yang membuat pernyataan,



Icha Zakiyya Nafisah Roza

NIM. 17610116

MOTTO

Berusaha, bersabar dan bersyukur

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

Abiku Mochammad Rofiqulabad, Umiku Siti Mulazamah (Almh), keluarga dan sahabat yang selalu memberikan semangat dan do'a terbaik untuk penulis.

KATA PENGANTAR

Assalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat, taufik, serta hidayah sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Simulasi Model Diskrit Respon Sistem Imun pada Penyebaran Tumor Otak dengan Metode Beda Hingga Standar” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada bidang Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Shalawat serta salam semoga senantiasa semoga senantiasa tercurahkan kepada junjungan Nabi Muhammad SAW yang telah menunjukkan manusia dari jalan yang gelap gulita menuju jalan yang terang benderang.

Dalam proses penyusunan skripsi ini, penulis mendapatkan banyak bimbingan dan arahan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr M. Zainuddin, MA, selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Sri Harini, M.Si, selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Elly Susanti, M.Sc, selaku ketua program studi Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Usman Pagalay, M.Si, selaku Dosen Pembimbing I yang sudah memberikan arahan, nasihat, motivasi, dan solusi dalam menyelesaikan skripsi ini serta meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
5. Dr. Heni Widayani, M.Si, selaku Dosen Pembimbing II yang sudah memberikan arahan, nasihat, motivasi, dan solusi dalam menyelesaikan skripsi ini serta meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

6. Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si, selaku Dosen Penguji Seminar proposal dan Sidang skripsi yang telah memberikan saran dan bimbingan dalam proses pengerjaan skripsi ini.
7. Dr. Elly Susanti, M.Sc, selaku Dosen Penguji Sidang skripsi yang telah memberikan saran dan bimbingan dalam proses pengerjaan skripsi ini.
8. Segenap sivitas akademika Program Studi Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang terutama kepada seluruh dosen yang telah memberikan ilmunya.
9. Kedua orangtua dan keluarga yang selalu mengirimkan do'a terbaik dan semangat untuk penulis.
10. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah ikut serta membantu menyelesaikan penyusunan skripsi, baik dukungan moril maupun materiil.

Penulis sadar tidak bisa memberikan apapun selain ucapan terimakasih dan do'a semoga Allah SWT membalas kebaikan jasa dengan balasan sebaik-baiknya. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat, baik bagi penulis maupun pembaca.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Malang, Oktober 2021

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	
HALAMAN MOTTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
ملخص.....	xvi
 BAB I PENDAHULUAN.....	 1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.5 Batasan Masalah	4
1.6 Metode Penelitian	5
1.7 Sistematika Penulisan	6
 BAB II KAJIAN PUSTAKA	 7
2.1 Persamaan Diferensial Biasa Linier dan Nonlinier	7
2.2 Persamaan Beda.....	7
2.3 Metode Beda Hingga Standar.....	8
2.4 Kestabilan Titik Keseimbangan	11
2.5 Kriteria Kestabilan Schur-Cohn	12
2.6 Model Matematika Tumor Otak dengan Respon Sistem Imun	12
2.7 Diskritisasi dalam Kajian Agama	16

BAB III PEMBAHASAN	17
3.1 Simulasi dan Interpretasi Model Diskrit Respon Sistem Imun pada Penyebaran Tumor Otak dengan Metode Beda Hingga Standar	17
3.1.1 Diskritisasi Model	17
3.1.2 Titik Keseimbangan Model	20
3.1.2.1 Titik Keseimbangan Bebas Penyakit	21
3.1.2.2 Titik Keseimbangan Endemik	22
3.1.3 Kestabilan Titik Keseimbangan	25
3.1.3.1 Kestabilan Titik Keseimbangan Bebas Penyakit	27
3.1.3.2 Kestabilan Titik Keseimbangan Endemik	31
3.1.4 Simulasi Numerik Solusi Model	37
BAB IV PENUTUP	45
4.1 Kesimpulan	45
4.2 Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN	
RIWAYAT HIDUP	

DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Nilai Parameter (Banerjee, 2015).....	18
--	----

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Diagram Kompartemen (Banerjee, 2015)	13
Gambar 3.1	Grafik Daerah Penyelesaian Kestabilan Titik Bebas Penyakit	37
Gambar 3.2	Grafik Daerah Penyelesaian Kestabilan Titik Endemik.....	38
Gambar 3.3	Grafik Sel Glioma dengan $h = 0.1$ dan 0.3	39
Gambar 3.4	Grafik Makrofag dengan $h = 0.1$ dan 0.3	40
Gambar 3.5	Grafik Sel T CD8 + dengan $h = 0.1$ dan 0.3	41
Gambar 3.6	Grafik TGF- β dengan $h = 0.1$ dan 0.3	41
Gambar 3.7	Grafik IFN- γ dengan $h = 0.1$ dan 0.3	42
Gambar 3.8	Grafik Simulasi Sel Glioma dengan Perubahan Parameter $\alpha_1 = 6$ $\alpha_1 = 1.5$ dan $\alpha_1 = 0.5$	43
Gambar 3.9	Grafik Simulasi Makrofag dengan Perubahan Parameter $\alpha_3 =$ $0.0194, \alpha_3 = 0.05$ dan $\alpha_3 = 0.5$	44

ABSTRAK

Roza, Icha Zakiyya Nafisah. 2021. **Simulasi Model Diskrit Respon Sistem Imun Pada Penyebaran Tumor Otak dengan Metode Beda Hingga Standar**. Skripsi. Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (2) Dr. Heni Widayani, M.Si.

Kata kunci: Model Matematika Tumor Otak, Metode Beda Hingga Standar, Analisis Perilaku, Simulasi Model

Tumor otak merupakan penyakit dimana jaringan dalam sistem saraf pusat tumbuh secara abnormal. Pertumbuhan tumor tersebut mengalami interaksi dengan sistem imun untuk menghambat pertumbuhan tumor, hal tersebut dapat dideskripsikan dalam model matematika yang berbentuk persamaan diferensial biasa. Model matematika penyebaran tumor otak dengan respon sistem imun berbentuk sistem persamaan diferensial biasa dengan lima variabel bergantung waktu, yakni glioma (G), makrofag (M), sel T $CD8^+$ (C), $TGF-\beta$ (T_β), dan $IFN-\gamma$ (I_γ). Model tersebut akan didiskritisasi dengan menggunakan metode beda hingga standar. Perhitungan titik tetap dari model diskrit tersebut menghasilkan dua titik tetap, yakni titik tetap bebas penyakit dan titik tetap endemik. Sifat kestabilan dari kedua titik tetap dari model diskrit tersebut ditentukan menggunakan kriteria kestabilan Schur-Cohn. Sifat kestabilan lokal titik endemik serupa dengan sifat kestabilan titik kesetimbangan endemik model kontinu ketika ukuran langkah (h) berada di interval $0 < h \leq 0.28$. Simulasi numerik mengilustrasikan bahwa model diskrit akan menuju titik endemik ketika $0 < h \leq 0.28$ dan tidak ada nilai $h \geq 0$ yang dapat menunjukkan kestabilan titik bebas penyakit.

ABSTRACT

Roza, Icha Zakiyya Nafisah. 2021. **On The Simulation of Descrete Model of Immune System Response on Brain Tumor Spread by Standard Finite Difference Method.** Thesis. Mathematics Department, Science and Technology Faculty, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University of Malang. Advisors: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (2) Dr. Heni Widayani, M.Si.

Keywords: Mathematics Model of Brain Tumor, Standard Finite Difference Method, Behavior Analysis, Model Simulation.

Brain tumor is a disease in which tissue in the central nervous system grows abnormally. Tumor growth interact with the immune system to inhibit tumor growth, it can be described in a mathematical model in the form of an ordinary differential equation. The mathematical model of brain tumor spread with immune system responses in the form of an ordinary differential equation system with five time-dependent variables, namely, gliomas (G), macrophages (M), $CD8^+$ T cells (C), $TGF-\beta$ (T_β), and $IFN-\gamma$ (I_γ). The model will be discretized using standard finite difference method. The fixed point calculation from the descrete model produces two fixed points, namely the disease-free fixed point and the endemic fixed point. The stability properties of two fixed point of the descrete model are determined using the Schur-Cohn criterion. The local endemic point stability properties are similar to the endemic equilibrium point stability properties of the continuous model when the step size (h) is in the interval $0 < h \leq 0.28$. The numerical simulation illustrates that the discrete model will go to the endemic point when $0 < h \leq 0.28$ and there is no value of $h \geq 0$ that can indicate the stability of the disease-free point.

ملخص

راز، إيجا زكي نفيسة. ٢٠٢١. تظاهر نموذج المنفصل لاستجابة نظام المنيع بانتشار الورم الدمغي على أساس الطريقة المختلفة حتى المعيارية. البحث العلمي. قسم الرياضيات. كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف: (١) الدكتور عثمان باغالي الماجستير. (٢) الدكتورة هيني ويداياني الماجستير.

الكلمات الأساسية: نموذج رياضيات الرم الدمغي، الطريقة المختلفة حتى المعيارية، تحليل السلوك، تظاهر النموذج.

إن النموذج الرياضي للورم الدمغي ينتشر مع استجابات الجهاز المناعي في هيئة نظام معادلة تفاضلية عادي يحتوي على خمسة متغيرات تعتمد على الزمن ، وهي: غليوما (G) ، ماكرفاج (M) ، $CD8^+$ sel T (C) ، $TGF-\beta$ (T_β) ، و $IFN-\gamma$ (I_γ). وسيجري تشويه النموذج باستخدام طريقة الاختلاف المحددة القياسية. وينتج حساب النقطة الثابتة من النموذج التنازلي نقطتين ثابتتين ، هما النقطة الثابتة الخالية من الأمراض والنقطة الثابتة المتوطنة. يتم تحديد خصائص الاستقرار لنقطتين ثابتتين من النموذج التنازلي باستخدام معيار شور-كوهين. وتتشابه خصائص استقرار النقاط المستوطنة المحلية مع خصائص استقرار نقاط التوازن المستوطنة للنموذج المستمر عندما يكون حجم الخطوة (h) في الفترة الفاصلة $0 < h \leq 0.28$ وتبين المحاكاة العددية أن النموذج المنفصل سيذهب إلى النقطة المستوطنة عندما يكون $0 < h \leq 0.28$ ولا توجد قيمة $h \geq 0$ التي يمكن أن تشير إلى استقرار النقطة الخالية من الأمراض.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan merupakan aspek yang penting dalam kehidupan manusia karena menjadi salah satu penunjang aktivitas. Menurut *World Health Organization* (2008) kesehatan adalah suatu keadaan sehat yang utuh secara fisik, mental, dan sosial. Saat ini banyak penyakit bermunculan dari penyakit ringan hingga berbahaya. Salah satu penyakit yang dianggap berbahaya adalah tumor. Tumor merupakan penyakit dimana jaringan di dalam tubuh tumbuh secara abnormal. Tumor dapat ditemukan di organ manapun di dalam tubuh, termasuk dalam sistem saraf manusia. Tumor yang ditemukan dalam sistem saraf pusat disebut sebagai tumor otak.

Allah SWT berfirman dalam Al-Qur'an surat Al Qamar :

“Sungguh, Kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran” (Q.S Al Qamar (54):49).

Berdasarkan ayat tersebut dijelaskan bahwa segala sesuatu yang terjadi dan diciptakan di dunia ini ada ukurannya. Begitupula ujian kehidupan manusia seperti terkena penyakit khususnya tumor otak yang dibahas pada penelitian ini merupakan suatu ujian dari Allah SWT. Ujian tersebut datangnya dari Allah dan pasti telah diukur bahwa insan tersebut dapat melaluinya. Menurut Abdussakir (2008) semua yang ada di dunia ini ada ukurannya, hitungannya dan rumus atau persamaannya. Pemodelan matematika yang dilakukan manusia bukan merupakan sesuatu yang baru. Pada kenyataannya, mereka hanya mencari persamaan atau rumus yang terjadi dan berlaku pada suatu fenomena. Seperti pada model matematika penyebaran tumor otak dengan respon sistem imun yang dimodelkan

berdasarkan interaksi tumor otak dan sistem imun untuk kemudian disimbolkan dan membentuk suatu model matematika.

Berbagai teknik prognosis dapat digunakan untuk memprediksi pertumbuhan tumor, salah satunya dengan pendekatan matematis persamaan differensial. Menurut Cumsill, dkk (2015) pemodelan matematika dapat menyempurnakan kerangka eksperimen dengan mengidentifikasi pengukuran mana yang diperlukan untuk menguji teori tertentu, serta menguji apakah hipotesis baru dapat diperoleh dari hasil eksperimen. Selain itu, penggunaan model matematika juga dapat menyederhanakan proses biologi yang kompleks untuk dipelajari. Menurut Enderling dan Chaplain (2013) persamaan diferensial biasa telah terbukti menjadi alat yang berguna untuk simulasi evolusi jumlah sel tumor dari waktu ke waktu.

Model matematika penyebaran tumor otak dengan respon sistem imun yang dibahas pada penelitian ini merujuk pada Banerjee (2015) terdapat interaksi antara sel glioma (tumor) (G) dengan sistem imun yang terdiri dari makrofag (M), sel T $CD8^+$ (C), $TGF-\beta$ (T_β) dan $IFN-\gamma$ (I_γ). Respon sistem imun terhadap sel glioma diawali oleh makrofag (M) dan sel T $CD8^+$ (C) yang diaktivasi oleh $IFN-\gamma$ (I_γ) sehingga sel glioma (M) mengalami pengurangan populasi. Selanjutnya, sistem imun lain juga mengalami pengaktifan karena adanya sel glioma sehingga sistem imun melawan sel glioma.

Pada jurnal sebelumnya telah dibahas mengenai model matematika tumor otak. Pada penelitian El-Nadi (2015) yang membahas tentang model matematika tumor otak untuk mengukur pertumbuhan sel tumor dengan hanya satu persamaan yang melibatkan konsentrasi sel tumor otak, koefisien difusi, dan proliferasi sel

tumor. Sel tumor otak tumbuh sangat cepat, sehingga model El-Nadi tersebut dapat digunakan untuk mengetahui waktu yang tepat untuk mengurangi pertumbuhan sel tumor. Kemudian pada penelitian Iarozs (2014) yang membahas tentang model matematika tumor otak dengan interaksi neuron-glia dan kemoterapi. Pada penelitian tersebut terdapat empat variabel, yaitu sel glial (G), sel glioma (C), sel neuron (N), dan agen kemoterapi (Q). Sel glioma hanya menyerang sel glial dan sel neuron tidak menyerang sel glioma, melainkan berinteraksi dengan sel glial. Agen kemoterapi berperan sebagai predator yang bekerja pada semua sel.

Penelitian ini merujuk pada jurnal karya Banerjee, dkk (2015) dengan persamaan model matematika tumor otak tanpa pengobatan T11TS. Model matematika tumor otak tersebut berbentuk persamaan diferensial biasa non-linier yang selanjutnya akan didiskritisasi dengan menggunakan metode beda hingga standar. Metode beda hingga standar yang akan digunakan, yaitu metode euler. Melalui pendekatan numerik akan diperoleh solusi dari fungsi kontinu, yang mungkin didapat adalah solusi diskrit dalam bentuk titik-titik di dalam interval. Selain itu, solusi diskrit memberikan banyak manfaat dalam bidang kesehatan yaitu dapat membantu dalam hal pengobatan karena saat diskrit dapat mengetahui waktu tertentu pemberian obat atau perawatan dengan cara mengecek kestabilannya dan mesimulasikannya.

Berdasarkan uraian di atas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan mengubah model tumor otak dengan respon sistem imun dari bentuk kontinu menjadi bentuk diskrit untuk mendapatkan simulasi model diskritnya.

Penelitian ini akan disajikan dengan judul “*Simulasi Model Diskrit Respon Sistem Imun pada Penyebaran Tumor Otak dengan Metode Beda Hingga Standar*”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana simulasi dan interpretasi model diskrit respon sistem imun pada penyebaran tumor otak dengan metode beda hingga standar?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah di atas tujuan pada penelitian ini adalah untuk mengetahui simulasi dan interpretasi model diskrit respon sistem imun pada penyebaran tumor otak dengan metode beda hingga standar.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan manfaat untuk mendapatkan simulasi dan interpretasi model diskrit respon sistem imun pada penyebaran tumor otak dengan metode beda hingga standar.

1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Penelitian ini menggunakan model matematika berbentuk sistem persamaan diferensial non-linier yang dirumuskan oleh Banerjee, dkk (2015). Pada penelitian ini terdiri dari lima persamaan yaitu:

$$\frac{dG}{dt} = r_1 G \left(1 - \frac{G}{G_{max}} \right) - \left(\frac{1}{T_{\beta} + e_1} \right) (\alpha_1 M + \alpha_2 C_r) \left(\frac{G}{G + k_1} \right) \quad (1.1)$$

$$\frac{dM}{dt} = r_2 M \left(1 - \frac{M}{M_{max}} \right) + \alpha_1 \left(\frac{I_{\gamma}}{k_4 + I_{\gamma}} \right) \left(\frac{1}{T_{\beta} + e_2} \right) - \alpha_3 \left(\frac{G}{G + k_2} \right) M \quad (1.2)$$

$$\frac{dC_T}{dt} = \frac{a_2 G}{k_5 + T_{\beta}} - \mu_1 C_T - \alpha_4 \frac{G}{G + k_3} C_T \quad (1.3)$$

$$\frac{dT_\beta}{dt} = s_1 + b_1 G - \mu_2 T_\beta \quad (1.4)$$

$$\frac{dI_\gamma}{dt} = b_2 C_T - \mu_3 I_\gamma \quad (1.5)$$

dengan kondisi :

$$G(0) = G_0 \geq 0, M(0) = M_0 \geq 0, C_T(0) = C_{T0} \geq 0, T_\beta = T_{\beta 0} \geq 0,$$

$$I_\gamma = I_{\gamma 0} \geq 0.$$

2. Metode numerik yang digunakan pada penelitian ini adalah metode beda hingga standar.
3. Nilai parameter yang digunakan pada penelitian ini merujuk pada jurnal karya Banerjee, dkk (2015).
4. Simulasi dan interpretasi yang dibahas pada penelitian ini terkait dengan kestabilan bebas penyakit dan endemik.

1.6 Metode Penelitian

Berikut langkah-langkah penelitian yang penulis gunakan adalah:

1. Diskritisasi model penyebaran tumor otak dengan respon sistem imun
 - a) Mendiskritisasi model penyebaran tumor otak dengan respon sistem imun menggunakan metode beda hingga standar .
 - b) Menganalisis kestabilan dengan menggunakan kriteria kestabilan Schur Cohn.
2. Simulasi model diskrit penyebaran tumor otak dengan respon sistem imun
 - a) Mensimulasikan syarat kestabilan yang didapatkan untuk mencari nilai kestabilan h tertentu dengan bantuan software.
 - b) Mensimulasikan model diskrit dengan bantuan software.
 - c) Menginterpretasikan hasil simulasi.
 - d) Membuat kesimpulan.

1.7 Sistematika Penulisan

Dalam penulisan penelitian ini, penulis menggunakan sistematika penulisan yang terdiri dari empat bab dan masing-masing dari bab tersebut dibagi dalam subbab dengan sistematika penulisan sebagai berikut:

Bab I Pendahuluan

Pada bab ini diuraikan tentang latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, batasan masalah, metode penelitian, dan sistematika penulisan.

Bab II Kajian Pustaka

Pada bab ini menjelaskan tentang gambaran umum dari teori-teori yang berkaitan dengan penelitian ini.

Bab III Pembahasan

Pada bab ini akan dibahas mengenai simulasi dan interpretasi model diskrit penyebaran tumor otak dengan respon sistem imun.

Bab IV Penutup

Pada bab ini berisi hasil dan kesimpulan penelitian yang telah dilakukan dan saran bagi pembaca.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Persamaan Diferensial Biasa Linier dan Nonlinier

Persamaan diferensial adalah persamaan yang memuat turunan satu atau lebih variabel terikat sehubungan dengan satu atau lebih variabel bebas (Ross, 2010). Sedangkan, persamaan diferensial biasa (*ordinary differential equation*) adalah persamaan diferensial yang melibatkan turunan biasa dan hanya memiliki satu variabel bebas (Nagle, Saff, & Snider, 2018). Secara umum persamaan diferensial biasa linier berbentuk:

$$a_n(x) \frac{d^n y}{dx^n} + a_{n-1}(x) \frac{d^{n-1} y}{dx^{n-1}} + \cdots + a_1(x) \frac{dy}{dx} + a_0(x)y = F(x) \quad (2.1)$$

Persamaan diferensial biasa disebut non linier apabila terdapat variabel terikat dari turunannya yang berpangkat selain satu atau lebih dari satu. Selain itu, terdapat perkalian terikat dari turunannya dan fungsi fungsi transendental dari variabel terikat dan turunannya (Ross, 2010).

Contoh dari persamaan diferensial biasa adalah sebagai berikut:

$$\frac{dG}{dt} = r_1 G \left(1 - \frac{G}{G_{max}}\right) - \left(\frac{1}{T_{\beta+e_1}}\right)(\alpha_1 M + \alpha_2 C_r) \left(\frac{G}{G+k_1}\right) \quad (2.2)$$

Contoh di atas merupakan persamaan diferensial biasa non linier karena terdapat perkalian antara variabel terikat satu dengan yang lainnya.

2.2 Persamaan Beda

Pengertian dari beda pada persamaan beda adalah suatu fungsi y diketahui, dengan h sebarang konstan dan $t + h$ berada di domain fungsi y , dapat ditentukan Δy sebagai beda pertama dari $y(t)$ yang dinotasikan dengan $\Delta y(t)$ atau Δy_x , dan dinyatakan sebagai berikut.

$$\Delta y(t) = y(t + h) - y(t) \quad (2.3)$$

dengan Δ merupakan operator beda dan h interval beda (Goldberg, 1958).

Sedangkan, persamaan beda adalah persamaan yang menghubungkan nilai fungsi y yang diketahui, dan satu atau lebih beda $\Delta y, \Delta^2 y, \dots, \Delta^n y$, untuk setiap nilai t anggota suatu himpunan bilangan (Goldberg, 1958).

Bentuk umum dari persamaan beda adalah sebagai berikut (Meyer, 1985):

$$x(t+1) - x(t) = y(x(t), t) \quad (2.4)$$

atau

$$x_{t+1} - x_t = y(x_t, t) \quad (2.5)$$

dengan $t = 0, 1, 2, \dots$

dimana y merupakan suatu fungsi dari dua variabel. Berikut contoh dari persamaan beda:

$$x_{t+1} - x_t = 1 \quad (2.6)$$

$$x_{t+1} - x_t = t + 1 \quad (2.7)$$

$$x_{t+1} - x_t = (x_t)^2 + 2t^3 \quad (2.8)$$

$$x_{t+1} - x_t = \sin(x_t + 2t) \quad (2.9)$$

untuk $t = 0, 1, 2, \dots$

2.3 Metode Beda Hingga Standar

Konsep dasar metode beda hingga adalah dengan membagi domain dari penyelesaian persamaan diferensial menjadi sejumlah hingga *grid*. Kemudian turunan pada masing-masing titik didekati dengan beda hingga (Suryanto, 2012).

Menurut Elaydi (2005), salah satu metode beda hingga standar yang sering digunakan untuk melakukan simulasi dari persamaan diferensial adalah metode Euler. Misal diberikan persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\frac{dx}{dt} = f(x(t)), x(t_0) = x_0, t_0 \leq t \leq t_m$$

dengan menggunakan persamaan

$$x'(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{x(t+h) - x(t)}{h}$$

untuk turunan x terhadap t , maka diperoleh

$$\frac{x(t+h) - x(t)}{h} = f(x(t))$$

atau

$$x(t+h) = x(t) + hf(x(t)).$$

Jika $t = t_0 + mh$, maka persamaan menjadi

$$x(t_0 + (m+1)h) = x(t_0 + mh) + hf(x(t_0 + mh))$$

dan untuk $x(t_0 + mh) = x(t)$, persamaan menjadi

$$x(m+1) = x(t) + hf(x(t)).$$

Demikianpula pada konstruksi bentuk diskrit dari model matematika tumor otak dengan respon sel imun dilakukan dengan mentransformasikan satu persatu persamaannya. Pertama untuk mendiskritkan persamaannya adalah dengan mengganti interval kontinu menjadi $t_0 \leq t \leq t_m$ dengan himpunan $t = \{t_0, t_1, \dots, t_m\}$, dengan m merupakan bilangan bulat positif yang membagi interval $t_0 \leq t \leq t_m$.

$$t_1 = t_0 + \Delta t = t_0 + h$$

$$t_2 = t_0 + 2\Delta t = t_0 + 2h$$

$$t_3 = t_0 + 3\Delta t = t_0 + 3h$$

$$\vdots$$

$$t_m = t_0 + m\Delta t = t_0 + mh$$

$$t_{m+1} = t_0 + (m+1)\Delta t = t_0 + (m+1)h$$

(2.10)

dengan

$$h = \frac{t_m - t_0}{m}, m = 1, 2, 3, \dots, k; k \in N \quad (2.11)$$

Setiap variabel pada model matematika tumor otak dengan respon sistem imun berubah berdasarkan perubahan waktu. Perubahan waktu t yang bergerak dengan beda sebesar $\Delta t = h$. Sehingga dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} G_1 &= G(t_0 + h) \\ G_2 &= G(t_0 + 2h) \\ G_3 &= G(t_0 + 3h) \\ &\vdots \\ G_m &= G(t_0 + mh) \\ G_{m+1} &= G(t_0 + (m + 1)h) \end{aligned} \quad (2.12)$$

Jadi dengan cara yang sama pula dapat ditentukan pula bahwa $M_m = M(t_0 + mh)$, $C_m = C(t_0 + mh)$, $T_m = T(t_0 + mh)$, dan $I_m = I(t_0 + mh)$. Jika diasumsikan $t = t_m = t_0 + mh$ maka G_m, M_m, C_m, T_m , dan I_m dapat ditulis menjadi

$$\begin{aligned} G_m &= G(t_0 + mh) \\ &= G(t) \\ M_m &= M(t_0 + mh) \\ &= M(t) \\ C_m &= C(t_0 + mh) \\ &= C(t) \\ T_m &= T(t_0 + mh) \\ &= T(t) \end{aligned} \quad (2.13)$$

$$\begin{aligned}
I_m &= I(t_0 + mh) \\
&= I(t
\end{aligned}$$

Saat $t_{m+1} = t_0 + (m + 1)h$, maka dapat diperoleh kondisi berikut:

$$\begin{aligned}
t_{m+1} &= t_0 + (m + 1)h \\
&= t_0 + mh + h \\
&= (t_0 + mh) + h \\
&= t + h
\end{aligned} \tag{2.14}$$

Sehingga G_{m+1} , M_{m+1} , C_{m+1} , T_{m+1} dan I_{m+1} dapat ditulis sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
G_{m+1} &= G(t + h) \\
M_{m+1} &= M(t + h) \\
C_{m+1} &= C(t + h) \\
T_{m+1} &= T(t + h) \\
I_{m+1} &= I(t + h)
\end{aligned} \tag{2.15}$$

2.4 Kestabilan Titik Keseimbangan

Titik $(G^*, M^*, C^*, T_\beta^*, I_\gamma^*)$ merupakan titik keseimbangan sistem tak linier, kestabilan titik tersebut dapat ditentukan dengan menganalisis sistem hasil linierisasi. Perhatikan persamaan beda orde k berikut.

$$x(n + k) + a_1 x(n + k - 1) + \dots + a_k x(n) = 0 \tag{2.16}$$

dimana a_i bernilai konstan $\forall i = 1, 2, \dots, k$ dan $A_k \neq 0$. Persamaan karakteristik untuk persamaan (2.16) adalah

$$A(\lambda) = \lambda^k + a_1 \lambda^{k-1} + \dots + a_k \tag{2.17}$$

dengan λ_i merupakan akar-akar karakteristik (2.16), maka berlaku semua solusi dari persamaan (2.16) konvergen menuju 0 (stabil asimtotik) jika dan hanya jika $|\lambda_i| < 1$ (Elaydi, 2005).

2.5 Kriteria Kestabilan Schur-Cohn

Solusi dari persamaan (2.17) dikatakan stabil asimtotik jika memenuhi syarat pada kriteria kestabilan Schur-Cohn berikut:

- i. $A(1) > 0$,
- ii. $(-1)^k A(-1) > 0$,
- iii. Matriks $(k-1) \times (k-1)$, merupakan positif *innerwise*

$$B_{k-1}^{\pm} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 \\ a_1 & 1 & \cdots & 0 \\ \vdots & & & \vdots \\ a_{k-3} & & & \\ a_{k-2} & a_{k-3} & \cdots & a_1 & 1 \end{pmatrix} \pm \begin{pmatrix} 0 & 0 & \cdots & 0 & a_k \\ 0 & 0 & \cdots & a_k & a_{k-1} \\ \vdots & \vdots & & & \vdots \\ 0 & a_k & & & a_3 \\ a_k & a_{k-1} & \cdots & a_3 & a_2 \end{pmatrix}$$

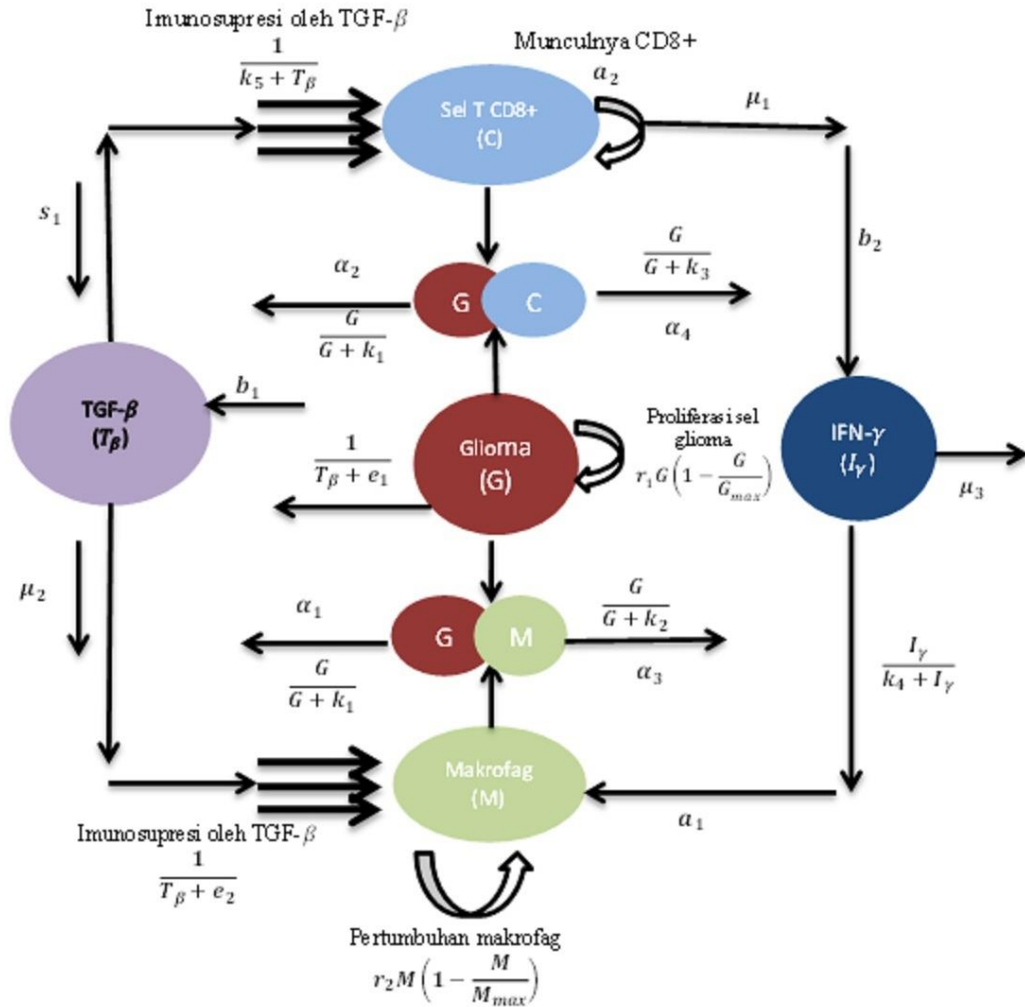
Matriks B dikatakan positif *innerwise* jika sub determinan di dalam matriks tersebut bernilai positif (Elaydi, 2005).

2.6 Model Matematika Tumor Otak dengan Respon Sistem Imun

Model matematika tumor otak dengan respon sistem imun terdiri dari dinamika sel glioma (G), dinamika makrofag (M), dinamika sel T $CD8^+$ (C_T), dinamika $TGF - \beta$ (T_β), dan dinamika $IFN - \gamma$ (I_γ). Berikut persamaan model matematika penyebaran tumor otak dengan respon sistem imun:

$$\begin{aligned} \frac{dG}{dt} &= r_1 G \left(1 - \frac{G}{G_{max}}\right) - \left(\frac{1}{T_\beta + e_1}\right) (\alpha_1 M + \alpha_2 C_T) \left(\frac{G}{G + k_1}\right) \\ \frac{dM}{dt} &= r_2 M \left(1 - \frac{M}{M_{max}}\right) + a_1 \left(\frac{I_\gamma}{k_4 + I_\gamma}\right) \left(\frac{1}{T_\beta + e_2}\right) - \alpha_3 \left(\frac{G}{G + k_2}\right) M \\ \frac{dC_T}{dt} &= \frac{a_2 G}{k_5 + T_\beta} - \mu_1 C_T - \alpha_4 \frac{G}{G + k_3} C_T \\ \frac{dT_\beta}{dt} &= s_1 + b_1 G - \mu_2 T_\beta \\ \frac{dI_\gamma}{dt} &= b_2 C_T - \mu_3 I_\gamma \end{aligned} \tag{2.18}$$

Model matematika dinamika sel tumor otak dengan respon sistem imun tersebut dapat digambarkan dengan diagram kompartemen sebagai berikut.



Gambar 2. 1 Diagram Kompartemen (Banerjee, 2015)

Model (2.18.a) pada diagram kompartemen tersebut menggambarkan bahwa sel glioma mengalami proliferasi atau pertumbuhan sebesar r_1 , glioma tumbuh secara logistik dengan G_{max} sebagai *carrying capacity* sehingga pada model tersebut dituliskan

$$\frac{dG}{dt} = r_1 G \left(1 - \frac{G}{G_{max}}\right) \quad (2.19)$$

Saat sel glioma mengalami proliferasi, sistem imun dalam tubuh akan aktif untuk menyerang sel glioma. Sistem imun tersebut antara lain makrofag sebesar α_1 dan

sel T $CD8^+$ sebesar α_2 . Hal tersebut diasumsikan bahwa besarnya sel glioma yang mengalami kematian seimbang antara besarnya sel glioma yang terbunuh karena makrofag dan sel glioma yang terbunuh karena sel T $CD8^+$, dengan konstanta saturasi sel glioma sebesar k_1 . $\frac{1}{T(t)+e_1}$ merupakan imunosupresif oleh TGF- β untuk mengaktifkan makrofag dan sel T $CD8^+$, dengan e_1 sebagai konstanta Michaelis-Menten.

$$\frac{dG}{dt} = \left(\frac{1}{T_\beta + e_1} \right) (\alpha_1 M + \alpha_2 C_T) \left(\frac{G}{G + k_1} \right) \quad (2.20)$$

Persamaan (2.19) dan (2.20) dapat dituliskan menjadi persamaan (2.18.a) seperti di atas.

Model (2.18.b) pada diagram kompartemen tersebut menggambarkan bahwa makrofag mengalami pertumbuhan sebesar r_2 . Menurut Banerjee, dkk (2015) makrofag diasumsikan tumbuh secara logistik dengan M_{max} sebagai *carrying capacity* sehingga pada model tersebut dituliskan

$$\frac{dM}{dt} = r_2 M \left(1 - \frac{M}{M_{max}} \right) \quad (2.21)$$

Makrofag diaktivasi oleh $IFN - \gamma$ sebesar a_1 dengan k_4 sebagai konstanta setengah saturasi $IFN - \gamma$. $\frac{1}{T(t)+e_2}$ merupakan imunosupresif oleh TGF- β dengan e_2 merupakan konstanta Michaelis-Menten, dituliskan sebagai berikut.

$$\frac{dM}{dt} = a_1 \left(\frac{I_\gamma}{k_4 + I_\gamma} \right) \left(\frac{1}{T_\beta + e_2} \right) \quad (2.22)$$

Saat melawan sel glioma makrofag mengalami kematian sebesar α_3 , dengan konstanta saturasi sel glioma sebesar k_2 , dapat dituliskan sebagai berikut.

$$\frac{dM}{dt} = \alpha_3 \left(\frac{G}{G + k_2} \right) M \quad (2.23)$$

Persamaan (2.21), (2.22) dan (2.23) dapat dituliskan menjadi persamaan (2.18.b) seperti di atas.

Model (2.18.c) pada diagram kompartemen tersebut menggambarkan bahwa sel T $CD8^+$ melawan glioma sebesar a_2 . Hal tersebut juga diiringi dengan imunosupresif dari $TGF - \beta$ untuk membatasi jumlah sel T $CD8^+$, dengan parameter inhibitor k_5 dapat dituliskan sebagai berikut

$$\frac{dC_T}{dt} = \frac{a_2 G}{k_5 + T_\beta} \quad (2.24)$$

Sel T $CD8^+$ mengalami kematian secara natural sebesar μ_1 dapat dituliskan sebagai berikut

$$\frac{dC_T}{dt} = \mu_1 C_T \quad (2.25)$$

Saat melawan sel glioma sel T $CD8^+$ mengalami kematian sebesar α_4 dengan k_3 sebagai konstanta saturasi dari sel glioma dapat dituliskan sebagai berikut.

$$\frac{dC_T}{dt} = \alpha_4 \frac{G}{G + k_3} C_T \quad (2.26)$$

Persamaan (2.24), (2.25) dan (2.26) dapat dituliskan menjadi persamaan (2.18.c) seperti di atas.

Model (2.18.d) pada diagram kompartemen tersebut menggambarkan bahwa $TGF-\beta$ memiliki konstanta asal sebesar s_1 dan $TGF-\beta$ tumbuh dengan proporsional dengan sel glioma sebesar b_1 dapat dituliskan sebagai berikut

$$\frac{dT_\beta}{dt} = s_1 + b_1 G \quad (2.27)$$

$TGF-\beta$ mengalami kematian natural sebesar μ_2 , dapat dituliskan sebagai berikut.

$$\frac{dT_\beta}{dt} = \mu_2 T_\beta \quad (2.28)$$

Persamaan (2.27) dan (2.28) dapat dituliskan menjadi persamaan (2.18.d) seperti di atas.

Model (2.18.e) pada diagram kompartemen tersebut menggambarkan bahwa IFN- γ diaktifkan oleh sel T CD8+ sebesar b_2 , yang mana sel T CD8+ diasumsikan merupakan satu-satunya pengaktivasi IFN- γ . IFN- γ mengalami kerusakan sebesar μ_3 .

2.7 Diskritisasi dalam Kajian Agama

Menurut Husain dan Liu (2012) diskritisasi merupakan proses kuantisasi sifat-sifat kontinu yang berguna untuk mereduksi dan menyederhanakan data, sehingga didapatkan data diskrit yang lebih mudah untuk dipahami, digunakan dan dijelaskan. Sebagaimana firman Allah dalam surat Al-Insyiroh ayat 5-6:

“Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan, sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan” (Q.S Al-Insyiroh/94:5-6).

Berdasarkan kegunaan diskritisasi yang telah dijelaskan di atas maka hubungan dengan surah Al-Insyiroh ayat 5-6 terletak pada kata “*yusra*” dalam bahasa Arab artinya mudah. Seperti halnya dengan kegunaan dari diskritisasi yakni untuk mereduksi dan menyederhanakan data sehingga didapatkan data yang lebih mudah dipahami. Namun, semua kemudahan tidak akan datang dengan sendirinya kecuali dengan usaha sebagaimana yang telah dijelaskan dalam Al-Qur’an surat ar-Ra’du:

“Allah tidak akan mengubah keadaan suatu kaum sebelum mereka mengubah keadaan mereka sendiri” (Q.S ar-Ra’du/13:11).

Berdasarkan surat ar-Ra’du ayat 11 apabila mengharapakan suatu permasalahan dapat terselesaikan dengan mudah, maka selayaknya harus berusaha untuk mendapatkan solusi dari permasalahan tersebut. Begitupula dalam matematika, solusi dari permasalahan matematika yang ada dalam matematika dapat terselesaikan dengan mudah dengan berbagai cara dan metode.

BAB III

PEMBAHASAN

3.1 Simulasi dan Interpretasi Model Diskrit Respon Sistem Imun pada

Penyebaran Tumor Otak dengan Metode Beda Hingga Standar

Berdasarkan model kontinu penyebaran tumor otak dengan respon sistem imun pada jurnal karya Banerjee (2015), akan didiskritisasi dengan menggunakan metode beda hingga standar dan model diskrit tersebut akan dianalisis kestabilannya dengan menggunakan kriteria kestabilan Schur-Cohn. Setelah mendiskritisasi model matematika tumor otak dengan respon sistem imun, selanjutnya hasil diskritisasi tersebut disimulasikan dengan mensubstitusikan nilai awal dan parameter pada Lampiran 1.

3.1.1 Diskritisasi Model

Sistem persamaan (2.16) didiskritisasi menggunakan metode beda hingga standar seperti yang telah dijelaskan pada subbab (2.3):

$$\begin{aligned}\frac{G(t+h)-G(t)}{h} &= r_1 G(t) \left(1 - \frac{G(t)}{G_{max}}\right) - \left(\frac{1}{T_\beta(t)+e_1}\right) (\alpha_1 M(t) + \alpha_2 C_T(t)) \left(\frac{G(t)}{G(t)+k_1}\right) \\ \frac{M(t+h)-M(t)}{h} &= r_2 M(t) \left(1 - \frac{M(t)}{M_{max}}\right) + a_1 \left(\frac{I_\gamma(t)}{k_4 + I_\gamma(t)}\right) \left(\frac{1}{T_\beta(t) + e_2}\right) - \alpha_3 \left(\frac{G(t)}{G(t) + k_2}\right) M(t) \\ \frac{C_T(t+h)-C_T(t)}{h} &= \frac{a_2 G(t)}{k_5 + T_\beta(t)} - \mu_1 C_T(t) - \alpha_4 \frac{G(t)}{G(t) + k_3} C_T(t) \\ \frac{T_\beta(t+h)-T_\beta(t)}{h} &= s_1 + b_1 G(t) - \mu_2 T_\beta(t) \\ \frac{I_\gamma(t+h)-I_\gamma(t)}{h} &= b_2 C_T(t) - \mu_3 I_\gamma(t)\end{aligned}\tag{3.1}$$

Persamaan (3.1) akan didiskritisasi dengan mengganti interval kontinu menjadi $t_0 \leq t \leq t_m$ dengan himpunan $t = \{t_0, t_1, \dots, t_m\}$ dan m merupakan bilangan bulat positif yang membagi interval $t_0 \leq t \leq t_m$. Setiap variabel pada model

matematika tumor otak dengan respon sistem imun berubah berdasarkan perubahan waktu. Perubahan waktu t yang bergerak dengan beda sebesar $\Delta t = h$, dapat dinyatakan $G_m = G(t_0 + mh)$, $M_m = M(t_0 + mh)$, $C_m = C(t_0 + mh)$, $T_m = T(t_0 + mh)$, dan $I_m = I(t_0 + mh)$. Jika diasumsikan $t = t_m = t_0 + mh$ maka G_m, M_m, C_m, T_m , dan I_m dapat ditulis menjadi. Sehingga diperoleh bentuk diskrit sebagai berikut:

$$G_{m+1} = G_m + hr_1 G_m \left(1 - \frac{G_m}{G_{max}}\right) - h \left(\frac{1}{T_{\beta_m} + e_1}\right) (\alpha_1 M_m + \alpha_2 C_{T_m}) \left(\frac{G_m}{G_m + k_1}\right)$$

$$M_{m+1} = M_m + hr_2 M_m \left(1 - \frac{M_m}{M_{max}}\right) + ha_1 \left(\frac{I_{\gamma_m}}{k_4 + I_{\gamma_m}}\right) \left(\frac{1}{T_{\beta_m} + e_2}\right) - h\alpha_3 \left(\frac{G_m}{G_m + k_2}\right) M_m$$

$$C_{T_{m+1}} = C_m + h \frac{a_2 G_m}{k_5 + T_m} - h\mu_1 C_m - h\alpha_4 \frac{G_m}{G_m + k_3} C_{T_m}$$

$$T_{\beta_{m+1}} = T_{\beta_m} + h s_1 + hb_1 G_m - h\mu_2 T_{\beta_m}$$

$$I_{\gamma_{m+1}} = I_{\gamma_m} + hb_2 C_{T_m} - h\mu_3 I_{\gamma_m} \quad (3.2)$$

dengan nilai parameter sebagai berikut

Tabel 3. 1 Nilai Parameter (Banerjee, 2015)

No	Parameter	Deskripsi Parameter	Nilai Parameter	Satuan
1.	r_1	Laju pertumbuhan sel glioma	0.01	h^{-1}
2.	G_{max}	Carrying capacity sel glioma	8.8265×10^5	sel
3.	e_1	Konstanta Michaelis Menten	10^4	pg
4.	α_1	Laju pembunuhan glioma oleh makrofag	1.5	$pg \cdot h^{-1}$

5.	α_2	Laju pembunuhan glioma oleh sel T CD8+	0.12	$pg.h^{-1}$
6.	k_1	Konstanta setengah saturasi	2.7×10^4	sel
7.	r_2	Laju pertumbuhan makrofag	0.3307	h^{-1}
8.	M_{max}	<i>Carrying capacity</i> makrofag	10^6	sel
9.	a_1	Laju aktivasi makrofag	0.1163	$sel.h^{-1}$
10.	k_4	Konstanta setengah saturasi	1.05×10^4	sel
11.	e_2	Konstanta Michaelis Menten	10^4	pg
12.	α_3	Laju kematian makrofag	0.0194	h^{-1}
13.	k_2	Konstanta setengah saturasi	2.7×10^4	sel
14.	a_2	Antigen glioma	0.5	$h.pg^{-1}$
15.	k_5	Parameter inhibitor	2×10^3	pg
16.	μ_1	Kematian alami sel T CD8+	0.0074	h^{-1}
17.	α_4	Laju kematian sel T CD8+	0.1694	h^{-1}
18.	k_3	Konstanta setengah saturasi	3.34452×10^5	sel
19.	s_1	Konstanta sumber sitoksin TGF- β	6.3305×10^4	$pg.h^{-1}$
20.	b_1	Laju kelahiran TGF- β setiap glioma	5.70×10^{-6}	$pg.sel^{-1}.h^{-1}$
21.	μ_2	Kematian alami sitoksin TGF- β	6.93	h^{-1}

22.	b_2	Laju pelepasan setiap sel T CD8+	1.02×10^{-4}	$pg.sel^{-1}.h^{-1}$
23.	μ_3	Penurunan sitoksin IFN- γ	0.102	h^{-1}

3.1.2 Titik Keseimbangan Model

Titik keseimbangan pada sistem persamaan (3.2) diperoleh

berdasarkan penjelasan pada subbab (2.4), maka memenuhi kondisi $G_{m+1} =$

$G_m = G^*$ dan analogi dengan $M_{m+1}, C_{m+1}, T_{\beta_{m+1}}, I_{\gamma_{m+1}}$ yaitu

$$\frac{G^* - G^*}{h} = r_1 G^* \left(1 - \frac{G^*}{G_{max}}\right) - \left(\frac{1}{T_{\beta}^* + e_1}\right) (\alpha_1 M^* + \alpha_2 C_T^*) \left(\frac{G^*}{G^* + k_1}\right)$$

$$\frac{M^* - M^*}{h} = r_2 M^* \left(1 - \frac{M^*}{M_{max}}\right) + a_1 \left(\frac{I_{\gamma}^*}{k_4 + I_{\gamma}^*}\right) \left(\frac{1}{T_{\beta}^* + e_2}\right) - \alpha_3 \left(\frac{G^*}{G^* + k_2}\right) M^*$$

$$\frac{C_T^* - C_T^*}{h} = \frac{a_2 G^*}{k_5 + T_{\beta}^*} - \mu_1 C_T^* - \alpha_4 \frac{G^*}{G^* + k_3} C_T^*$$

$$\frac{T_{\beta}^* - T_{\beta}^*}{h} = s_1 + b_1 G^* - \mu_2 T_{\beta}^*$$

$$\frac{I_{\gamma}^* - I_{\gamma}^*}{h} = b_2 C_T^* - \mu_3 I_{\gamma}^*$$

Sehingga,

$$G^* \left(r_1 \left(1 - \frac{G^*}{G_{max}}\right) - \left(\frac{1}{T_{\beta}^* + e_1}\right) (\alpha_1 M^* + \alpha_2 C_T^*) \left(\frac{1}{G^* + k_1}\right) \right) = 0 \quad (3.3.a)$$

$$r_2 M^* \left(1 - \frac{M^*}{M_{max}}\right) + a_1 \left(\frac{I_{\gamma}^*}{k_4 + I_{\gamma}^*}\right) \left(\frac{1}{T_{\beta}^* + e_2}\right) - \alpha_3 \left(\frac{G^*}{G^* + k_2}\right) M^* = 0 \quad (3.3.b)$$

$$G^* \left(\frac{a_2}{k_5 + T_{\beta}^*} - \alpha_4 \frac{1}{1 + k_3} C_T^* \right) - \mu_1 C_T^* = 0 \quad (3.3.c)$$

$$s_1 + b_1 G^* - \mu_2 T_{\beta}^* = 0 \quad (3.3.d)$$

$$b_2 C_T^* - \mu_3 I_Y^* = 0 \quad (3.3.e)$$

Berdasarkan persamaan (3.3.a) diperoleh dua kemungkinan nilai G^* , yaitu saat sel glioma tidak ada atau $G^* = 0$ maka disebut titik kesetimbangan bebas penyakit, dan saat sel glioma ada atau $G^* \neq 0$ maka disebut titik kesetimbangan endemik.

3.1.2.1 Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit

Titik kesetimbangan bebas penyakit merupakan suatu keadaan dimana tumor otak tidak ada di dalam tubuh. Titik tersebut diperoleh saat sel glioma tidak ada atau $G^* = 0$.

Dari persamaan (3.3.a) diperoleh

$$G^* \left(r_1 \left(1 - \frac{G^*}{G_{max}} \right) - \left(\frac{1}{T_{\beta}^* m + e_1} \right) (\alpha_1 M^* + \alpha_2 C_T^*) \left(\frac{1}{G^* + k_1} \right) \right) = 0$$

$$G^* = 0$$

Substitusi $G^* = 0$ ke persamaan (3.3.c) maka

$$G^* \left(\frac{a_2}{k_5 + T_{\beta}^*} - \alpha_4 \frac{1}{1 + k_3} C_T^* \right) - \mu_1 C_T^* = 0$$

$$-\mu_1 C_T^* = 0$$

$$C_T^* = 0$$

Substitusi $G^* = 0$ ke persamaan (3.3.d) maka

$$s_1 + b_1 G^* - \mu_2 T_{\beta}^* = 0$$

$$s_1 - \mu_2 T_{\beta}^* = 0$$

$$T_{\beta}^* = \frac{s_1}{\mu_2}$$

Substitusi $C_T^* = 0$ ke persamaan (3.3.e) maka

$$b_2 C_T^* - \mu_3 I_\gamma^* = 0$$

$$-\mu_3 I_\gamma^* = 0$$

$$I_\gamma^* = 0$$

Substitusi $G^* = 0$, $C_T^* = 0$, $T_\beta^* = \frac{s_1}{\mu_1}$, dan $I_\gamma^* = 0$ ke persamaan (3.3.b) maka

$$r_2 M^* \left(1 - \frac{M^*}{M_{max}}\right) + a_1 \left(\frac{I_\gamma^*}{k_4 + I_\gamma^*}\right) \left(\frac{1}{T_\beta^* + e_2}\right) - \alpha_3 \left(\frac{G^*}{G^* + k_2}\right) M^* = 0$$

$$r_2 M^* \left(1 - \frac{M^*}{M_{max}}\right) = 0$$

Titik kesetimbangan bebas penyakit dari semua substitusi persamaan dan nilai parameternya menghasilkan

$$E_0 = (G^*, M^*, C^*, T_\beta^*, I_\gamma^*) = (0, 10^6, 0, 9134, 0)$$

3.1.2.2 Titik Kesetimbangan Endemik

Titik kesetimbangan endemik adalah suatu kondisi dimana adanya tumor otak dalam tubuh. Titik tersebut diperoleh saat ada sel glioma atau $G^* \neq 0$.

Dari persamaan (3.3.e)

$$b_2 C_T^* - \mu_3 I_\gamma^* = 0$$

$$\mu_3 I_\gamma^* = b_2 C_T^*$$

$$I_\gamma^* = \frac{b_2 C_T^*}{\mu_3}$$

misalkan, disubstitusikan nilai parameternya $a = \frac{b_2}{\mu_3} = \frac{1.02 \times 10^{-4}}{0.102} = 0.001$,

maka

$$I_\gamma^* = a C_T^* \quad (3.4)$$

Dari persamaan (3.3.d)

$$s_1 + b_1 G^* - \mu_2 T_\beta^* = 0$$

$$T_\beta^* = \frac{s_1 + b_1 G^*}{\mu_2}$$

misalkan, disubstitusikan nilai parameternya $b = \frac{s_1}{\mu_2} = \frac{6.3305 \times 10^4}{6.93} = 9134$

dan $c = \frac{b_1}{\mu_2} = \frac{5.75 \times 10^{-6}}{6.93} = 8.297$, maka

$$T_\beta^* = b + c G^* \quad (3.5)$$

Substitusi persamaan (3.5) ke persamaan (3.3.c)

$$G^* \left(\frac{a_2}{k_5 + T_\beta^*} - \alpha_4 \frac{1}{1 + k_3} C_T^* \right) - \mu_1 C_T^* = 0$$

$$\frac{a_2 G^*}{k_5 + b + c G^*} - \mu_1 C_T^* - \alpha_4 \frac{G^*}{G^* + k_3} C_T^* = 0$$

$$C_T^* \left(\mu_1 + \alpha_4 \frac{G^*}{G^* + k_3} \right) = \frac{a_2 G^*}{k_5 + b + c G^*}$$

$$C_T^* \left(\frac{\mu_1 G^* + \mu_1 k_3 + \alpha_4 G^*}{G^* + k_3} \right) = \frac{a_2 G^*}{k_5 + b + c G^*}$$

$$C_T^* = \frac{a_2 G^*}{k_5 + b + c G^*} \times \frac{G^* + k_3}{\mu_1 G^* + \mu_1 k_3 + \alpha_4 G^*}$$

$$C_T^* = \frac{a_2 G^* (G^* + k_3)}{(k_5 + b + c G^*) (\mu_1 G^* + \mu_1 k_3 + \alpha_4 G^*)} \quad (3.6)$$

Substitusi persamaan (3.4) dan (3.5) ke persamaan (3.3.b)

$$r_2 M^* \left(1 - \frac{M^*}{M_{max}} \right) + a_1 \left(\frac{I_\gamma^*}{k_4 + I_\gamma^*} \right) \left(\frac{1}{T_\beta^* + e_2} \right) - \alpha_3 \left(\frac{G^*}{G^* + k_2} \right) M^* = 0$$

$$\begin{aligned}
& r_2 M^* \left(1 - \frac{M^*}{M_{max}} \right) \\
& + a_1 \left(\frac{a \left(\frac{a_2 G^* (G^* + k_3)}{(k_5 + b + cG^*)(\mu_1 G^* + \mu_1 k_3 + \alpha_4 G^*)} \right)}{k_4 + a \left(\frac{a_2 G^* (G^* + k_3)}{(k_5 + b + cG^*)(\mu_1 G^* + \mu_1 k_3 + \alpha_4 G^*)} \right)} \right) \left(\frac{1}{b + cG^* + e_2} \right) \\
& - \alpha_3 \left(\frac{G^*}{G^* + k_2} \right) M^* = 0 \\
& r_2 M^* \left(1 - \frac{M^*}{M_{max}} \right) + a_1 \left(\frac{\frac{aa_2 G^* (G^* + k_3)}{(k_5 + b + cG^*)(\mu_1 G^* + \mu_1 k_3 + \alpha_4 G^*)}}{(k_4 + \frac{aa_2 G^* (G^* + k_3)}{(k_5 + b + cG^*)(\mu_1 G^* + \mu_1 k_3 + \alpha_4 G^*)})(b + cG^* + e_2)} \right) - \\
& \left(\frac{\alpha_3 G^* M^*}{G^* + k_2} \right) = 0 \tag{3.7}
\end{aligned}$$

Substitusi persamaan (3.5) dan (3.6) ke persamaan (3.3.a)

$$\begin{aligned}
& r_1 \left(1 - \frac{G^*}{G_{max}} \right) - \left(\frac{\alpha_1 M^* + \alpha_2 C_T^*}{(T_{\beta m}^* + e_1)(G^* + k_1)} \right) = 0 \\
& r_1 \left(1 - \frac{G^*}{G_{max}} \right) - \left(\frac{\alpha_1 M^* + \alpha_2 \left(\frac{a_2 G^* (G^* + k_3)}{(k_5 + b + cG^*)(\mu_1 G^* + \mu_1 k_3 + \alpha_4 G^*)} \right)}{(b + cG^* + e_1)(G^* + k_1)} \right) \\
& = 0 \\
& r_1 \left(1 - \frac{G^*}{G_{max}} \right) = \frac{\alpha_1 M^* + \alpha_2 \left(\frac{a_2 G^* (G^* + k_3)}{(k_5 + b + cG^*)(\mu_1 G^* + \mu_1 k_3 + \alpha_4 G^*)} \right)}{(b + cG^* + e_1)(G^* + k_1)} \\
& r_1 \left(1 - \frac{G^*}{G_{max}} \right) (b + cG^* + e_1)(G^* + k_1) \\
& = \alpha_1 M^* + \alpha_2 \left(\frac{a_2 G^* (G^* + k_3)}{(k_5 + b + cG^*)(\mu_1 G^* + \mu_1 k_3 + \alpha_4 G^*)} \right) \\
& r_1 \left(1 - \frac{G^*}{G_{max}} \right) (b + cG^* + e_1)(G^* + k_1) \\
& - \alpha_2 \left(\frac{a_2 G^* (G^* + k_3)}{(k_5 + b + cG^*)(\mu_1 G^* + \mu_1 k_3 + \alpha_4 G^*)} \right) = \alpha_1 M^*
\end{aligned}$$

$$\frac{r_1}{\alpha_1} \left(1 - \frac{G^*}{G_{max}}\right) (b + cG^* + e_1)(G^* + k_1) - \frac{\alpha_2}{\alpha_1} \left(\frac{a_2 G^* (G^* + k_3)}{(k_5 + b + cG^*)(\mu_1 G^* + \mu_1 k_3 + \alpha_4 G^*)}\right) = M^* \quad (3.8)$$

Selanjutnya mensubstitusikan nilai parameter ke persamaan (3.8), sehingga diperoleh

$$\frac{0.01}{1.5} \left(1 - \frac{G^*}{8.8265 \times 10^5}\right) (9134 + 8.297G^* + 10^4)(G^* + 2.7 \times 10^4) - \frac{0.12}{1.5} \left(\frac{0.5G^* (G^* + 3.3445 \times 10^5)}{(2 \times 10^3 + 9134 + 8.297G^*)(0.007G^* + 0.007(3.3445 \times 10^5) + 0.1694G^*)}\right) = M^* \quad (3.9)$$

Dengan mensubstitusikan persamaan (3.9) pada persamaan (3.7) maka diperoleh nilai $G^* = 875419$, sehingga titik tetap endemiknya $E_1 = (G^*, M^*, C^*, T_\beta^*, I_\gamma^*) = (875419, 943092, 302.43, 9135, 0.302)$.

3.1.3 Kestabilan Titik Keseimbangan

Setelah diperoleh hasil diskritisasi dengan menggunakan metode beda hingga standar, berdasarkan sistem (3.2) diperoleh matriks jacobii sebagai berikut

$$J_E = \begin{pmatrix} \frac{\partial G_{m+1}}{\partial G_m} & \frac{\partial G_{m+1}}{\partial M_m} & \frac{\partial G_{m+1}}{\partial C_m} & \frac{\partial G_{m+1}}{\partial T_m} & \frac{\partial G_{m+1}}{\partial I_m} \\ \frac{\partial M_{m+1}}{\partial G_m} & \frac{\partial M_{m+1}}{\partial M_m} & \frac{\partial M_{m+1}}{\partial C_m} & \frac{\partial M_{m+1}}{\partial T_m} & \frac{\partial M_{m+1}}{\partial I_m} \\ \frac{\partial C_{m+1}}{\partial G_m} & \frac{\partial C_{m+1}}{\partial M_m} & \frac{\partial C_{m+1}}{\partial C_m} & \frac{\partial C_{m+1}}{\partial T_m} & \frac{\partial C_{m+1}}{\partial I_m} \\ \frac{\partial T_{m+1}}{\partial G_m} & \frac{\partial T_{m+1}}{\partial M_m} & \frac{\partial T_{m+1}}{\partial C_m} & \frac{\partial T_{m+1}}{\partial T_m} & \frac{\partial T_{m+1}}{\partial I_m} \\ \frac{\partial I_{m+1}}{\partial G_m} & \frac{\partial I_{m+1}}{\partial M_m} & \frac{\partial I_{m+1}}{\partial C_m} & \frac{\partial I_{m+1}}{\partial T_m} & \frac{\partial I_{m+1}}{\partial I_m} \end{pmatrix} \quad (3.10)$$

dengan

$$\begin{aligned} \frac{\partial G_{m+1}}{\partial G_m} &= 1 + hr_1 \left(1 - \frac{G_m}{G_{max}}\right) - \frac{hr_1 G_m}{G_{max}} - \frac{h(C_m \alpha_2 + M_m \alpha_1)}{(T_m + e_1)(G_m + k_1)} \\ &\quad + \frac{h(C_m \alpha_2 + M_m \alpha_1) G_m}{(T_m + e_1)(G_m + k_1)^2} \end{aligned}$$

$$\frac{\partial G_{m+1}}{\partial M_m} = -\frac{h\alpha_1 G_m}{(T_m + e_1)(G_m + k_1)}$$

$$\frac{\partial G_{m+1}}{\partial C_m} = -\frac{h\alpha_2 G_m}{(T_m + e_1)(G_m + k_1)}$$

$$\frac{\partial G_{m+1}}{\partial T_m} = \frac{h(C_m\alpha_2 + M_m\alpha_1)G_m}{(T_m + e_1)^2(G_m + k_1)}$$

$$\frac{\partial M_{m+1}}{\partial G_m} = -\frac{h\alpha_3 M_m}{G_m + k_2} + \frac{h\alpha_3 M_m}{(G_m + k_2)^2}$$

$$\frac{\partial M_{m+1}}{\partial M_m} = 1 + hr_2 \left(1 - \frac{M_m}{M_{max}}\right) - \frac{hr_2 M_m}{M_{max}} - \frac{h\alpha_3 G_m}{G_m + k_2}$$

$$\frac{\partial M_{m+1}}{\partial T_m} = \frac{ha_1 I_m}{(k_4 + I_m)(T_m + e_2)^2}$$

$$\frac{\partial M_{m+1}}{\partial I_m} = \frac{ha_1}{(k_4 + I_m)(T_m + e_2)} - \frac{ha_1 I_m}{(k_4 + I_m)^2(T_m + e_2)}$$

$$\frac{\partial C_{m+1}}{\partial G_m} = \frac{ha_2}{k_5 + T_m} - \frac{h\alpha_4 C_m}{G_m + k_3} + \frac{h\alpha_4 G_m C_m}{(G_m + k_3)^2}$$

$$\frac{\partial C_{m+1}}{\partial C_m} = 1 - h\mu_1 - \frac{h\alpha_4 G_m}{G_m + k_3}$$

$$\frac{\partial C_{m+1}}{\partial T_m} = -\frac{ha_2 G_m}{(k_5 + T_m)^2}$$

$$\frac{\partial T_{m+1}}{\partial G_m} = hb_1$$

$$\frac{\partial T_{m+1}}{\partial T_m} = 1 - h\mu_2$$

$$\frac{\partial I_{m+1}}{\partial C_m} = hb_2$$

$$\frac{\partial I_{m+1}}{\partial I_m} = 1 - h\mu_3$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial G_{m+1}}{\partial I_m} &= \frac{\partial M_{m+1}}{\partial C_m} = \frac{\partial C_{m+1}}{\partial M_m} = \frac{\partial C_{m+1}}{\partial I_m} = \frac{\partial T_{m+1}}{\partial M_m} = \frac{\partial T_{m+1}}{\partial C_m} = \frac{\partial T_{m+1}}{\partial I_m} = \frac{\partial I_{m+1}}{\partial G_m} \\ &= \frac{\partial I_{m+1}}{\partial M_m} = \frac{\partial I_{m+1}}{\partial T_m} = 0\end{aligned}$$

3.1.3.1 Kestabilan Titik Keseimbangan Bebas Penyakit

Titik keseimbangan bebas penyakit $E_0 = (G^*, M^*, C^*, T_\beta^*, I_\gamma^*) = (0, 10^6, 0, 9134, 0)$ disubstitusikan ke persamaan (3.10) menghasilkan matriks Jacobi:

$$\begin{aligned}J_{E_0} &= \begin{pmatrix} 1 + hr_1 + \frac{h\hat{M}\alpha_1}{\frac{s_1}{\mu_2}k_1 - e_1k_1} & 0 & 0 & \frac{M_m\alpha_1h}{(T_m + e_1)^2k_1} & 0 \\ -\frac{h\alpha_3\hat{M}}{k_2} & 1 + hr_2\left(1 - \frac{\hat{M}}{M_{max}}\right) - \frac{hr_2\hat{M}}{M_{max}} & 0 & 0 & \frac{ha_1}{k_4\left(\frac{s_1}{\mu_2} + e_2\right)} \\ \frac{ha_2}{k_5 + \frac{s_1}{\mu_2}} & 0 & 1 - h\mu_1 & 0 & 0 \\ hb_1 & 0 & 0 & 1 - h\mu_2 & 0 \\ 0 & 0 & hb_2 & 0 & 1 - h\mu_3 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} 1 + 0.007h & 0 & 0 & 1.5174 \times 10^{-7}h & 0 \\ -0.71849h & 1 - 0.3307h & 0 & 0 & 5.7887 \times 10^{-10}h \\ 0.0000449h & 0 & 1 - 0.0074h & 0 & 0 \\ 0.00000575h & 0 & 0 & 1 - 6.93h & 0 \\ 0 & 0 & 0.000102h & 0 & 1 - 0.102h \end{pmatrix}\end{aligned}$$

Dari matriks Jacobi tersebut akan ditentukan persamaan karakteristik dan nilai eigennya yang diperoleh dari $\det(\lambda I - J_{E_0}) = 0$.

$$\begin{aligned}\det(\lambda I - J_{E_0}) &= \begin{pmatrix} \lambda - 1 - 0.007h & 0 & 0 & 1.5174 \times 10^{-7}h & 0 \\ -0.71849h & \lambda - 1 + 0.3307h & 0 & 0 & 5.7887 \times 10^{-10}h \\ 0.0000449h & 0 & \lambda - 1 + 0.0074h & 0 & 0 \\ 0.00000575h & 0 & 0 & \lambda - 1 + 6.93h & 0 \\ 0 & 0 & 0.000102h & 0 & \lambda - 1 + 0.102h \end{pmatrix}\end{aligned}$$

Persamaan karakteristik dari matriks tersebut berupa polinom berderajat lima yaitu

$$E_0(\lambda) = \lambda^5 + A_1\lambda^4 + A_2\lambda^3 + A_3\lambda^2 + A_4\lambda + A_5$$

dengan

$$A_1 = 7.362603499h - 5$$

$$A_2 = 10 - 29.45041400h + 3.031582219h^2$$

$$A_3 = -10 + 44.17562100h - 9.094746657h^2 + 0.2331002330h^3$$

$$A_4 = 5 - 29.45041400h + 8.061654619h^2 - 0.1776592869h^3 \\ - 0.01216128540h^4$$

$$A_5 = 7.315879817h - 3.031582219h^2 + 0.2331002330h^3 \\ - 0.03442833009h^4 - 0.00001161207658h^5$$

Kestabilan dari titik kesetimbangan bebas penyakit dapat ditentukan dengan kriteria kestabilan Schur-Cohn. Solusi persamaan (3.2) dikatakan stabil asistomtik jika memenuhi tiga syarat, yaitu

$$1. A(1) = 1 + A_1 + A_2 + A_3 + A_4 + A_5 > 0 \\ = 1 + (7.362603499h - 5) + (10 - 29.45041400h \\ + 3.031582219h^2) + (-10 + 44.17562100h \\ - 9.094746657h^2 + 0.2331002330h^3) + (5 \\ - 29.45041400h + 8.061654619h^2 \\ - 0.1776592869h^3 - 0.01216128540h^4) \\ + (7.315879817h - 3.031582219h^2 \\ + 0.2331002330h^3 - 0.03442833009h^4 \\ - 0.00001161207658h^5) > 0 \\ = -0.03460152110h^4 - 0.00001161207658h^5 > 0$$

$$2. (-1)^k A(-1) = (-1)^5 (-1 + A_1 - A_2 + A_3 - A_4 + A_5) > 0 \\ = (-1)(-1 + A_1 - A_2 + A_3 - A_4 + A_5) > 0$$

$$\begin{aligned}
&= (-1)(-1 + (7.362603499h - 5) \\
&\quad - (10 - 29.45041400h \\
&\quad + 3.031582219h^2) \\
&\quad + (-10 + 44.17562100h \\
&\quad - 9.094746657h^2 + 0.2331002330h^3) \\
&\quad - (5 - 29.45041400h + 8.061654619h^2 \\
&\quad - 0.1776592869h^3 \\
&\quad - 0.01216128540h^4) \\
&\quad + (7.315879817h - 3.031582219h^2 \\
&\quad + 0.2331002330h^3 - 0.03442833009h^4 \\
&\quad - 0.00001161207658h^5)) > 0 \\
&= 32 - 119.7326583h + 31.40073619h^2 \\
&\quad - 2.536392336h^3 + 0.06885666018h^4 \\
&\quad + 0.000280897565h^5 > 0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
3. \quad B_4^\pm &= \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ A_1 & 1 & 0 & 0 \\ A_2 & A_1 & 1 & 0 \\ A_3 & A_2 & A_1 & 1 \end{pmatrix} \pm \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & A_5 \\ 0 & 0 & A_5 & A_4 \\ 0 & A_5 & A_4 & A_3 \\ A_5 & A_4 & A_3 & A_2 \end{pmatrix} \\
\text{a. } B_4^+ &= \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ A_1 & 1 & 0 & 0 \\ A_2 & A_1 & 1 & 0 \\ A_3 & A_2 & A_1 & 1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & A_5 \\ 0 & 0 & A_5 & A_4 \\ 0 & A_5 & A_4 & A_3 \\ A_5 & A_4 & A_3 & A_2 \end{pmatrix} \\
&= \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & A_5 \\ A_1 & 1 & A_5 & A_4 \\ A_2 & A_1 + A_5 & 1 + A_4 & A_3 \\ A_3 + A_5 & A_2 + A_4 & A_1 + A_3 & 1 + A_2 \end{pmatrix}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= 1 + A_4 + A_2 - 2A_5^2 - A_4^2 - A_3A_5 - A_3^2 - A_1A_5 - A_1A_3 \\
&\quad - A_4A_5^2 - A_4^3 + A_3A_4A_5 - A_2A_5^2 - A_2A_4^2 \\
&\quad + 2A_2A_3A_5 + 2A_1A_4A_5 + A_1A_3A_4 + A_1A_2A_5 \\
&\quad + A_1^2A_4 + A_5^4 + A_3A_5^3 - A_2A_4A_5^2 - A_2^2A_5^2 + A_1A_5^3 \\
&\quad + A_1A_4^2A_5 + A_1A_2A_4A_5 - A_1^2A_5^2 - A_1^2A_3A_5 \\
&\quad - A_1^3A_5 > 0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= 1.818191257 \times 10^{-20}h^{20} + 2.156282327 \times 10^{-16}h^{19} \\
&\quad + 9.571405114 \times 10^{-13}h^{18} + 1.879274989 \\
&\quad \times 10^{-9}h^{17} + 0.000001357195461h^{16} \\
&\quad - 0.00004629759622h^{15} - 122.8657711h^7 \\
&\quad + 39.18761267h^6 + 16.88451505h^{10} \\
&\quad - 68.85946174h^9 + 0.3131100688h^{12} \\
&\quad - 2.712211763h^{11} + 143.3373584h^8 \\
&\quad + 0.001429468307h^{14} - 0.02463536835h^{13} \\
&\quad - 4.076088620h^5 - 0.0000246710089h^4 \\
&\quad - 0.0001249460h^3 + 0.00000807h^2 \\
&\quad + 0.00000100h > 0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\text{b. } B_4^- &= \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ A_1 & 1 & 0 & 0 \\ A_2 & A_1 & 1 & 0 \\ A_3 & A_2 & A_1 & 1 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & A_5 \\ 0 & 0 & A_5 & A_4 \\ 0 & A_5 & A_4 & A_3 \\ A_5 & A_4 & A_3 & A_2 \end{pmatrix} \\
&= \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & -A_5 \\ A_1 & 1 & -A_5 & -A_4 \\ A_2 & A_1 - A_5 & 1 - A_4 & -A_3 \\ A_3 - A_5 & A_2 - A_4 & A_1 - A_3 & 1 - A_2 \end{pmatrix}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= 1 - A_4 - A_2 - 2A_5^2 - A_4^2 + A_3A_5 - A_3^2 + 2A_2A_4 + A_1A_5 \\
&\quad + A_1A_3 + A_4A_5^2 + A_4^3 - 3A_3A_4A_5 + A_2A_5^2 \\
&\quad - A_2A_4^2 + 2A_2A_3A_5 + 2A_1A_4A_5 + A_1A_3A_4 \\
&\quad - 3A_3A_4A_5 + A_1^2A_4 + A_5^4 - A_3A_5^3 + A_2A_4A_5^2 \\
&\quad - A_2^2A_5^2 - A_1A_5^3 - A_1A_4^2A_5 + 2A_1A_3A_5^2 \\
&\quad + A_1A_2A_4A_5 - A_1^2A_5^2 - A_1^2A_3A_5 + A_1^3A_5 > 0 \\
&= 1.818191257 \times 10^{-20}h^{20} + 2.15628232710^{-16}h^{19} \\
&\quad + 9.578704770 \times 10^{-13}h^{18} + 1.885739273 \\
&\quad \times 10^{-9}h^{17} + 0.000001376148419h^{16} \\
&\quad - 0.00002828201878h^{15} \\
&\quad + 0.00000121174h^7 - 0.000004413463h^6 \\
&\quad - 1.199048788h^{10} + 2.281720359h^9 \\
&\quad - 0.009828657502h^{12} + 0.1678399491h^{11} \\
&\quad - 0.001199402709h^8 \\
&\quad + 0.0003159451827h^{14} \\
&\quad - 0.001204115237h^{13} + 0.000002396h^5 \\
&\quad - 0.00005431h^4 + 0.0000958h^3 \\
&\quad - 0.000024h^2 - 0.0000020h > 0
\end{aligned}$$

3.1.3.2 Kestabilan Titik Keseimbangan Endemik

Titik kesetimbangan bebas penyakit $E_1 = (G^*, M^*, C^*, T_\beta^*, I_\gamma^*) = (875419, 943092, 302.43, 9135, 0.302)$ disubstitusikan ke persamaan (3.10) menghasilkan matriks Jacobi:

J_{E_1}

$$= \begin{pmatrix} 1 - 0.0098h & -0.000076h & -0.00000061h & 4.28 \times 10^{-9}h & 0 \\ -0.020274h & 1 - 0.31188h & 0 & 9.135 \times 10^{-15}h & 5.788 \times 10^{-10}h \\ 0.000033h & 0 & 1 - 0.12957h & -0.00353025h & 0 \\ 0.0000057h & 0 & 0 & 1 - 6.93h & 0 \\ 0 & 0 & 0.000102h & 0 & 1 - 0.102h \end{pmatrix}$$

Dari matriks Jacobi tersebut akan ditentukan persamaan karakteristik dan nilai eigennya yang diperoleh dari $\det(\lambda I - J_{E_1}) = 0$.

 $\det(\lambda I - J_{E_1})$

$$= \begin{pmatrix} \lambda - 1 + 0.0098h & -0.000076h & -0.00000061h & 4.28 \times 10^{-9}h & 0 \\ -0.020274h & \lambda - 1 + 0.31188h & 0 & 9.135 \times 10^{-15}h & 5.788 \times 10^{-10}h \\ 0.000033h & 0 & \lambda - 1 + 0.12957h & -0.00353025h & 0 \\ 0.0000057h & 0 & 0 & \lambda - 1 + 6.93h & 0 \\ 0 & 0 & 0.000102h & 0 & \lambda - 1 + 0.102h \end{pmatrix}$$

Persamaan karakteristik dari matriks tersebut berupa polinom

berderajat lima yaitu

$$E_1(\lambda) = \lambda^5 + A_1\lambda^4 + A_2\lambda^3 + A_3\lambda^2 + A_4\lambda + A_5$$

dengan

$$A_1 = 7.483291143h - 5$$

$$A_2 = 3.925092024h^2 - 29.93316457h + 10$$

$$A_3 = 0.63409880842h^3 - 11.77527607h^2 + 44.89974686h - 10$$

$$A_4 = 0.03442833009h^4 - 1.268196168h^3 + 11.77527607h^2$$

$$- 29.93316457h + 5$$

$$A_5 = 0.0002808975658h^5 - 0.03442833009h^4 + 0.6340980842h^3$$

$$- 3.925092024h^2 + 7.483291143h - 1$$

Kestabilan dari titik kesetimbangan endemik dapat ditentukan dengan kriteria kestabilan Schur-Cohn. Solusi persamaan (3.2) dikatakan stabil asistomik jika memenuhi tiga syarat, yaitu

$$1. A(1) = 1 + A_1 + A_2 + A_3 + A_4 + A_5 > 0$$

$$\begin{aligned}
&= 1 + (7.483291143h - 5) + (3.925092024h^2 \\
&\quad - 29.93316457h + 10) + (0.63409880842h^3 \\
&\quad - 11.77527607h^2 + 44.89974686h - 10) \\
&\quad + (0.03442833009h^4 - 1.268196168h^3 \\
&\quad + 11.77527607h^2 - 29.93316457h + 5) \\
&\quad + (0.0002808975658h^5 - 0.03442833009h^4 \\
&\quad + 0.6340980842h^3 - 3.925092024h^2 \\
&\quad + 7.483291143h - 1) > 0
\end{aligned}$$

$$= 1 \times 10^{-8} + 0.0002808975658h^5 > 0$$

$$\begin{aligned}
2. \quad &(-1)^k A(-1) = (-1)^5 (-1 + A_1 - A_2 + A_3 - A_4 + A_5) > 0 \\
&= (-1)(-1 + A_1 - A_2 + A_3 - A_4 + A_5) > 0 \\
&= (-1)(-1 + (7.483291143h - 5) \\
&\quad - (3.925092024h^2 - 29.93316457h \\
&\quad + 10) \\
&\quad + (0.63409880842h^3 - 11.77527607h^2 \\
&\quad + 44.89974686h - 10) \\
&\quad - (0.03442833009h^4 - 1.268196168h^3 \\
&\quad + 11.77527607h^2 - 29.93316457h + 5) \\
&\quad + (0.0002808975658h^5 \\
&\quad - 0.03442833009h^4 + 0.6340980842h^3 \\
&\quad - 3.925092024h^2 + 7.483291143h - 1)) \\
&> 0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= 32 - 119.7326583h + 31.40073619h^2 \\
&\quad - 2.536392336h^3 + 0.06885666018h^4 \\
&\quad - 0.0002808975658h^5 > 0
\end{aligned}$$

$$4. B_4^\pm = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ A_1 & 1 & 0 & 0 \\ A_2 & A_1 & 1 & 0 \\ A_3 & A_2 & A_1 & 1 \end{pmatrix} \pm \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & A_5 \\ 0 & 0 & A_5 & A_4 \\ 0 & A_5 & A_4 & A_3 \\ A_5 & A_4 & A_3 & A_2 \end{pmatrix}$$

$$\text{a. } B_4^+ = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ A_1 & 1 & 0 & 0 \\ A_2 & A_1 & 1 & 0 \\ A_3 & A_2 & A_1 & 1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & A_5 \\ 0 & 0 & A_5 & A_4 \\ 0 & A_5 & A_4 & A_3 \\ A_5 & A_4 & A_3 & A_2 \end{pmatrix}$$

$$= \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & A_5 \\ A_1 & 1 & A_5 & A_4 \\ A_2 & A_1 + A_5 & 1 + A_4 & A_3 \\ A_3 + A_5 & A_2 + A_4 & A_1 + A_3 & 1 + A_2 \end{pmatrix}$$

$$= 1 + A_4 + A_2 - 2A_5^2 - A_4^2 - A_3A_5 - A_3^2 - A_1A_5 - A_1A_3 - A_4A_5^2$$

$$- A_4^3 + A_3A_4A_5 - A_2A_5^2 - A_2A_4^2 + 2A_2A_3A_5$$

$$+ 2A_1A_4A_5 + A_1A_3A_4 + A_1A_2A_5 + A_1^2A_4 + A_5^4$$

$$+ A_3A_5^3 - A_2A_4A_5^2 - A_2^2A_5^2 + A_1A_5^3 + A_1A_4^2A_5$$

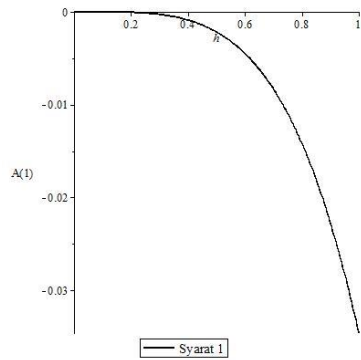
$$+ A_1A_2A_4A_5 - A_1^2A_5^2 - A_1^2A_3A_5 - A_1^3A_5 > 0$$

$$\begin{aligned}
&= 6.225753233 \times 10^{-15} h^{20} - 3.052248413 \times 10^{-12} h^{19} \\
&\quad - 0.0002291150193 h^{15} + 6.314202630 \\
&\quad \times 10^{-10} h^{18} - 7.22987490410^{-8} h^{17} \\
&\quad + 0.000005072415816 h^{16} - 1178.216562 h^7 \\
&\quad + 260.7545659 h^6 + 113.8627974 h^{10} \\
&\quad - 458.8797575 h^9 + 1.914413679 h^{12} \\
&\quad - 18.05189622 h^{11} + 1075.212571 h^8 \\
&\quad + 0.006851372909 h^{14} - 0.1385090193 h^{13} \\
&\quad - 0.00012648 h^5 + 0.000046232 h^3 \\
&\quad + 0.00009879009 h^4 - 0.00001461 h^2 \\
&\quad + 0.00000204 h > 0
\end{aligned}$$

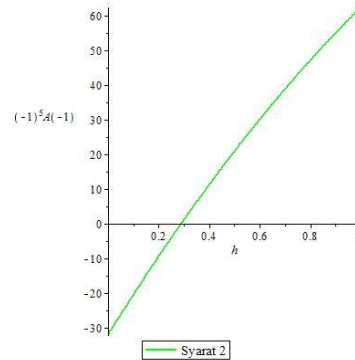
$$\begin{aligned}
\text{b. } B_4^- &= \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ A_1 & 1 & 0 & 0 \\ A_2 & A_1 & 1 & 0 \\ A_3 & A_2 & A_1 & 1 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & A_5 \\ 0 & 0 & A_5 & A_4 \\ 0 & A_5 & A_4 & A_3 \\ A_5 & A_4 & A_3 & A_2 \end{pmatrix} \\
&= \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & -A_5 \\ A_1 & 1 & -A_5 & -A_4 \\ A_2 & A_1 - A_5 & 1 - A_4 & -A_3 \\ A_3 - A_5 & A_2 - A_4 & A_1 - A_3 & 1 - A_2 \end{pmatrix} \\
&= 1 - A_4 - A_2 - 2A_5^2 - A_4^2 + A_3A_5 - A_3^2 + 2A_2A_4 + A_1A_5 + A_1A_3 \\
&\quad + A_4A_5^2 + A_4^3 - 3A_3A_4A_5 + A_2A_5^2 - A_2A_4^2 + 2A_2A_3A_5 \\
&\quad + 2A_1A_4A_5 + A_1A_3A_4 - 3A_3A_4A_5 + A_1^2A_4 + A_5^4 \\
&\quad - A_3A_5^3 + A_2A_4A_5^2 - A_2^2A_5^2 - A_1A_5^3 - A_1A_4^2A_5 \\
&\quad + 2A_1A_3A_5^2 + A_1A_2A_4A_5 - A_1^2A_5^2 - A_1^2A_3A_5 + A_1^3A_5 \\
&> 0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= -0.0001077851867h^{15} + 6.033122358 \times 10^{-10}h^{18} \\
&\quad - 6.144156264 \times 10^{-8}h^{17} \\
&\quad + 0.00003442399294h^{16} + 6.22575323 \\
&\quad \times 10^{-15}h^{20} - 3.052248413 \times 10^{-12}hh^{19} \\
&\quad + 0.001959149698h^{14} - 0.02100674718h^{13} \\
&\quad + 7.9778 \times 10^{-7}h^7 + 0.000009531h^6 \\
&\quad + 0.5294706622h^{10} - 1.666354 \times 10^{-8}h^9 \\
&\quad + 0.1295704720h^{12} - 0.417808219h^{11} \\
&\quad - 0.000002820160h^8 + 0.00009480h^5 \\
&\quad + 0.00036622991h^4 - 0.0000026032h^3 \\
&\quad + 0.00002121h^2 + 7.2 \times 10^{-7}h > 0
\end{aligned}$$

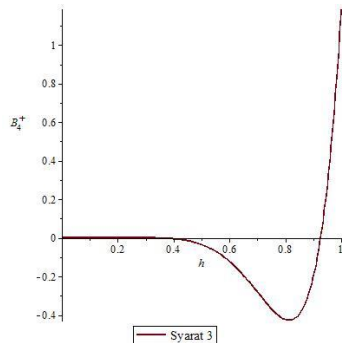
3.1.4 Simulasi Numerik Solusi Model



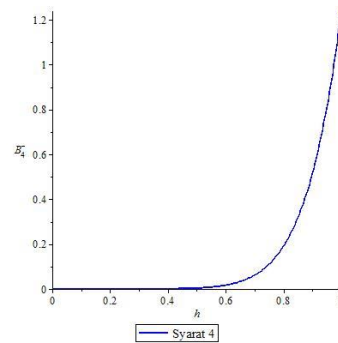
(a) Daerah penyelesaian $A(1)$



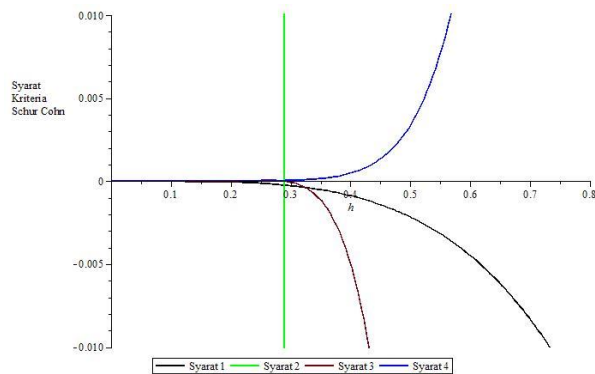
(b) Daerah penyelesaian $(-1)^k A(-1)$



(c) Daerah penyelesaian B_4^+



(d) Daerah penyelesaian B_4^-

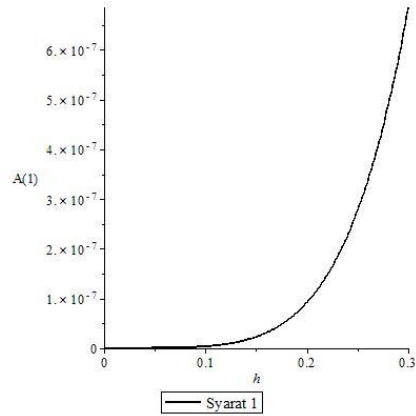


(e) Gabungan daerah penyelesaian (a)-(d)

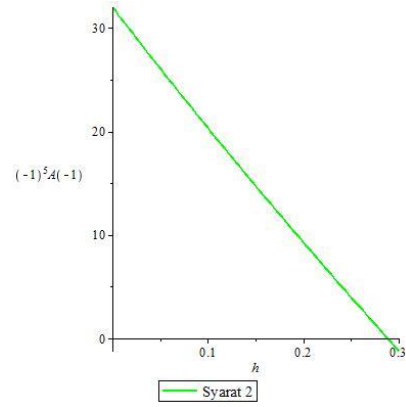
Gambar 3. 1 Grafik Daerah Penyelesaian Kestabilan Titik Bebas Penyakit

Grafik di atas merupakan daerah penyelesaian dari kestabilan bebas penyakit yang diperoleh dari kriteria Schur-Cohn yang berbentuk sistem pertidaksamaan. Berdasarkan grafik tersebut didapatkan bahwa titik tetap

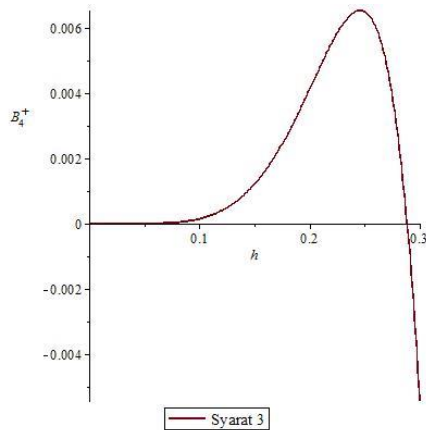
bebas penyakit tidak stabil untuk semua $h \geq 0$. Hal tersebut karena syarat yang tidak kriteria kestabilan Schur-Cohn tidak terpenuhi walaupun syarat kedua hingga keempat terpenuhi untuk suatu interval h .



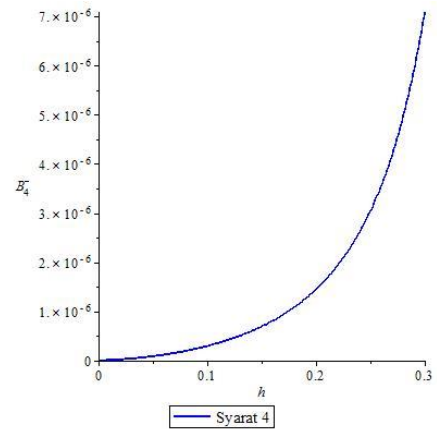
(a) Daerah penyelesaian $A(1)$



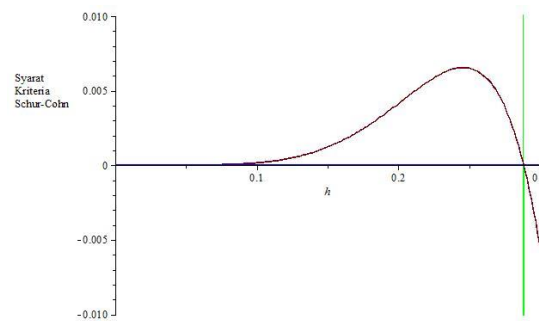
(b) Daerah penyelesaian $(-1)^k A(-1)$



(c) Daerah penyelesaian B_4^+



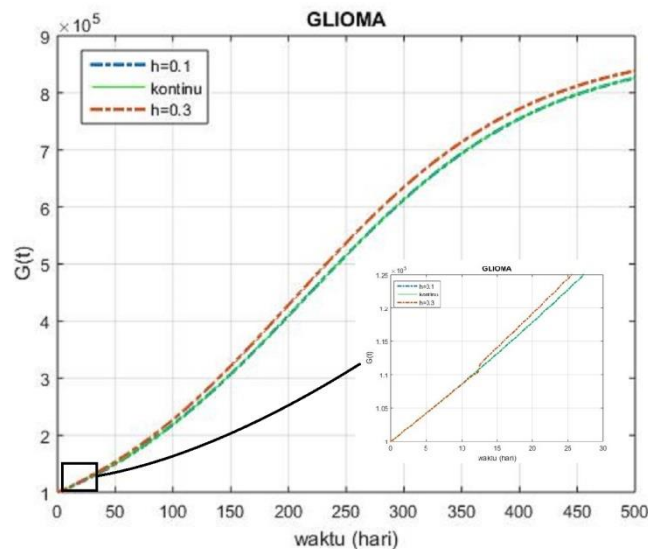
(d) Daerah penyelesaian B_4^-



(e) Gabungan daerah penyelesaian (a)-(d)

Gambar 3. 2 Grafik Daerah Penyelesaian Kestabilan Titik Endemik

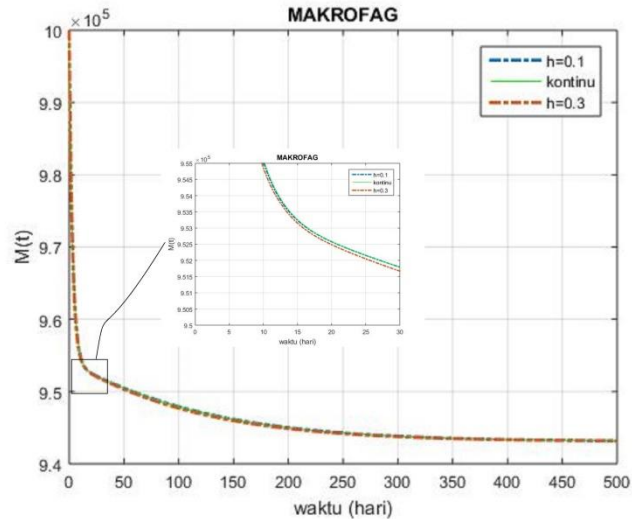
Grafik di atas merupakan daerah penyelesaian dari kestabilan titik endemik terhadap h yang diperoleh dari kriteria Schur-Cohn yang berbentuk sistem pertidaksamaan. Syarat pertama ditunjukkan oleh garis berwarna hitam dengan daerah penyelesaian saat $h > 0$. Syarat kedua ditunjukkan oleh garis berwarna hijau dengan daerah penyelesaian saat $0 < h \leq 0.28$. Syarat ketiga ditunjukkan oleh garis berwarna merah dengan daerah penyelesaian saat $0 < h \leq 0.28$. Selanjutnya syarat terakhir ditunjukkan oleh garis berwarna biru dengan daerah penyelesaian saat $0 < h \leq 3.34$. Sehingga, model diskrit penyebaran tumor otak dengan respon sistem imun stabil pada kesetimbangan endemik saat $0 < h \leq 0.28$. Berikut simulasi model diskrit penyebaran tumor otak dengan respon sistem imun menuju titik endemik.



Gambar 3.3 Grafik Sel Glioma dengan $h = 0.1$ dan 0.3

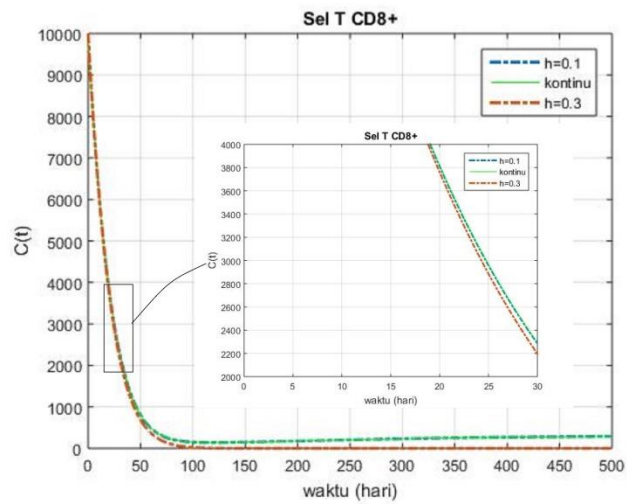
Grafik di atas menunjukkan perubahan jumlah populasi sel glioma selama 500 hari dengan nilai awal $G(0)$ sebesar 100000 sel/ml. Grafik di atas digambarkan dengan nilai h yang berbeda, yaitu saat $h = 0.1$ grafik diskrit tersebut sama atau berhimpit dengan grafik kontinunya. Saat $h = 0.3$ grafik

diskrit tersebut menunjukkan kenaikan populasi glioma lebih cepat dibandingkan saat $h = 0.1$ atau dengan kata lain menjauhi grafik kontinunya.



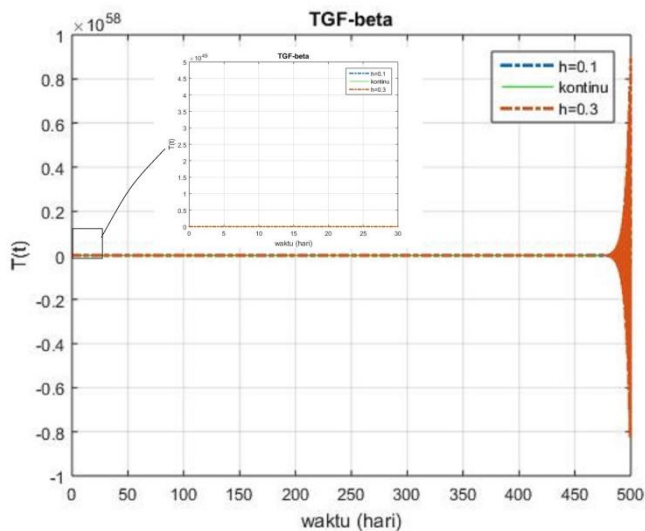
Gambar 3. 4 Grafik Makrofag dengan $h = 0.1$ dan 0.3

Grafik di atas menunjukkan perubahan jumlah populasi makrofag selama 500 hari dengan nilai awal $M(0)$ sebesar 1000000 sel/ml. Grafik di atas digambarkan dengan nilai h yang berbeda, yaitu saat $h = 0.1$ grafik diskrit tersebut sama atau berhimpit dengan grafik kontinunya. Grafik yang kedua digambarkan dengan $h = 0.3$ grafik diskrit tersebut terlihat sama dengan grafik kontinunya, namun saat diperbesar grafik diskrit tersebut menunjukkan penurunan populasi makrofag lebih cepat dibanding saat $h = 0.1$ atau dengan kata lain menjauhi grafik kontinunya.



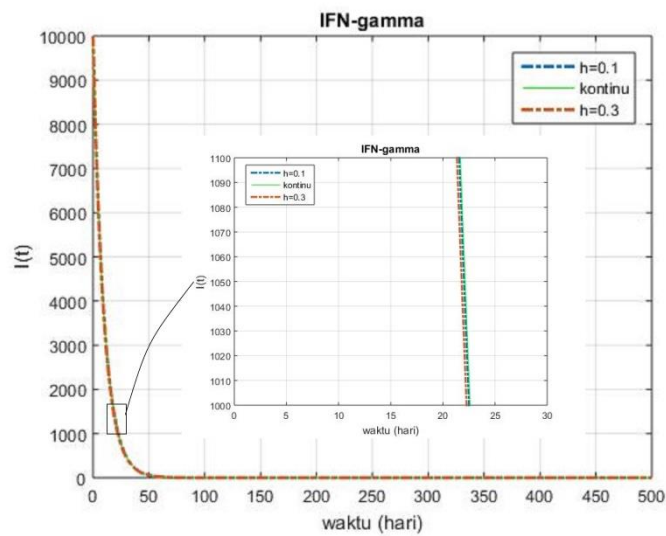
Gambar 3. 5 Grafik Sel T CD8⁺ dengan $h = 0.1$ dan 0.3

Grafik di atas menunjukkan perubahan jumlah populasi sel T CD8⁺ selama 500 hari dengan nilai awal $C(0)$ sebesar 10000 sel/ml. Grafik di atas digambarkan dengan nilai h yang berbeda, yaitu saat $h = 0.1$ grafik diskrit tersebut sama atau dengan grafik kontinunya. Saat $h = 0.3$ grafik diskrit tersebut menunjukkan penurunan populasi sel T CD8⁺ menuju ke nol atau dengan kata lain menjauhi grafik kontinunya.



Gambar 3. 6 Grafik TGF- β dengan $h = 0.1$ dan 0.3

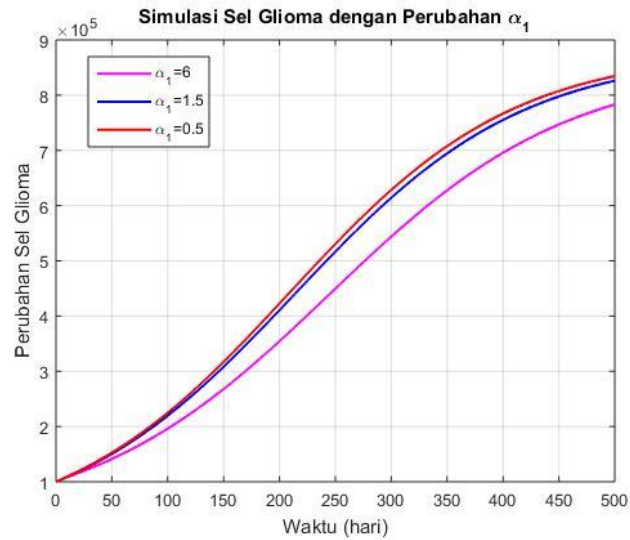
Grafik di atas menunjukkan perubahan jumlah populasi TGF- β selama 500 hari dengan nilai awal $T_\beta(0)$ sebesar 10000 sel/ml. Grafik di atas digambarkan dengan nilai h yang berbeda, yaitu saat $h = 0.1$ grafik diskrit tersebut sama atau berhimpit dengan grafik kontinunya. Saat $h = 0.3$ grafik diskrit menunjukkan ketidakstabilan.



Gambar 3. 7 Grafik IFN- γ dengan $h = 0.1$ dan 0.3

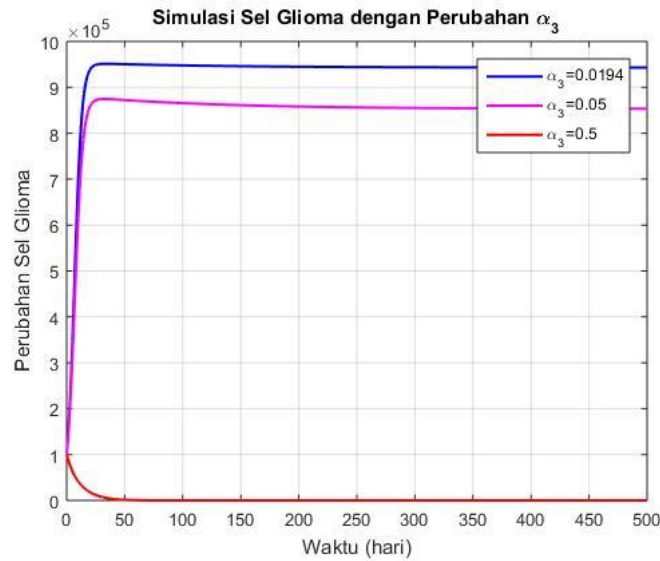
Grafik di atas menunjukkan perubahan jumlah populasi IFN- γ selama 500 hari dengan nilai awal $I_\gamma(0)$ sebesar 10000 sel/ml. Grafik di atas digambarkan dengan nilai h yang berbeda, yaitu saat $h = 0.1$ grafik diskrit tersebut sama atau berhimpit dengan grafik kontinunya. Grafik yang kedua digambarkan dengan $h = 0.3$ grafik diskrit tersebut menunjukkan jumlah populasi IFN- γ mengalami penurunan atau menjauhi grafik kontinunya.

Selanjutnya, dilakukan simulasi dengan mengubah nilai parameter α_1 sebagai laju kematian glioma karena makrofag, dan α_3 sebagai kematian makrofag.



Gambar 3. 8 Grafik Simulasi Sel Glioma dengan Perubahan Parameter $\alpha_1 = 6$, $\alpha_1 = 1.5$ dan $\alpha_1 = 0.5$

Grafik tersebut merupakan simulasi dengan mengubah parameter α_1 dengan tiga nilai yang berbeda. Nilai parameter $\alpha_1 = 1,5$ ditunjukkan oleh garis berwarna biru yang mana nilai parameter tersebut asli atau merujuk pada jurnal Banerjee (2015). Nilai parameter α_1 kemudian diubah dengan $\alpha_1 = 6$ yang ditunjukkan oleh garis berwarna ungu dan $\alpha_1 = 0.5$ yang ditunjukkan oleh garis berwarna merah. Pada grafik di atas terlihat bahwa jumlah populasi glioma menurun saat laju kematian glioma karena makrofag naik dan meningkat saat nilai parameter turun.



Gambar 3. 9 Grafik Simulasi Makrofag dengan Perubahan Parameter $\alpha_3 = 0.0194$, $\alpha_3 = 0.05$ dan $\alpha_3 = 0.5$

Grafik tersebut merupakan simulasi dengan mengubah parameter α_3 dengan tiga nilai yang berbeda. Nilai parameter $\alpha_1 = 0.0194$ ditunjukkan oleh garis berwarna biru yang mana nilai parameter tersebut asli atau merujuk pada jurnal Banerjee (2015). Nilai parameter α_3 kemudian diubah dengan $\alpha_3 = 0.05$ yang ditunjukkan oleh garis berwarna ungu dan $\alpha_3 = 0.5$ yang ditunjukkan oleh garis berwarna merah. Pada grafik di atas terlihat bahwa jumlah populasi makrofag menurun seiring dengan kenaikan laju kematian makrofag.

BAB IV

PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan pada skripsi ini, maka dapat diperoleh kesimpulan bahwa simulasi model diskrit respon sistem imun pada penyebaran tumor otak menggunakan metode beda hingga standar dengan nilai $0 < h \leq 0.28$ menunjukkan solusi menuju titik endemik. Grafik solusi numerik model diskrit tersebut berhimpit dengan solusi numerik model kontinu. Populasi glioma dipengaruhi oleh interaksi glioma dengan makrofag, Sel T CD8⁺, dan TGF- β ketika terjadi laju kematian glioma karena berinteraksi dengan makrofag mengikuti model michaelis menten meningkat, maka populasi glioma akan menurun. Sedangkan, ketika terjadi peningkatan laju kematian makrofag maka populasi makrofag akan menurun.

4.2 Saran

Pada penelitian ini dibahas mengenai simulasi dan interpretasi model diskrit respon sistem imun pada penyebaran tumor otak dengan menggunakan metode beda hingga standar. Bagi penelitian selanjutnya penulis menyarankan untuk meneliti lebih lanjut mengenai analisis kestabilan, akurasi, dan kekonvergenan.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qur'an Terjemah. 2015. *Departemen Agama RI*. Bandung: CV Darus Sunnah.
- Abdussakir. 2008. *Pentingnya Matematika dalam Pemikiran Islam*. Malang: Repository UIN Malang.
- Banerjee S, Khajanchi S, Chauduri S. 2015. *A Mathematical Model to Elucidate Brain Tumor Abrogation by Immunotherapy with T11 Target Structure*. Plos ONE.
- Cumsille, P., Coronel, A., Conca, C. et al. 2015. *A note on the numerical approach for the reaction diffusion problem to model the density of the tumor growth dynamics*. Computers and Mathematics with Applications.
- Elaydi, S. 2015. *An introduction to difference equation*. Third edition, Springer: New York.
- Elkarimah, Mia Fitriah. 2016. *Kajian Al-Quran dan Hadist tentang Kesehatan Jasmani dan Rohani*. Vol. XV. Universitas Indraprasta PGRI Jakarta.
- El-Nadi, Khairina El-Said, Wagdy G El-Sayed dan Ahmed Khdher Qassem. 2015. *Mathematical model of brain tumor*. International Research Journal of Engineering and Technology (IRJET). Vol. 2.
- Enderling, H., Chaplain, M. 2013. *Mathematical Modeling of Tumor Growth and Treatment*. Current Pharmaceutical Design.
- Fadlina. Suginam. Mesran. Nst, Yeni Lestari. 2017. *Sistem Pakar untuk Mendiagnosis Penyakit Tumor Otak menggunakan Metode Certainty Factor (CF)*. Jurnal INFOTEK. Volume 2. Nomor 1.
- Goldberg, Samuel. 1958. *Introduction to Difference Equations*. New York: John Wiley & Sons Inc.
- Iarosz, Kelly C, dkk. 2015. *Mathematical model of brain tumor with glial-neuron interactions and chemotherapy treatment*. Journal of Theoretical Biology.
- Kresno, Siti Boedina. 2003. *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Kumar, V., Abbas, A. K., and Aster, J. C. 2018. *Robbins Basic Pathology, Tenth Edition*. Philadelphia: Elsevier.
- Lawson, Daniel. 2008. *An Introduction to Mathematical Modelling*. Bioinformatics and Statistics Scotland.

- Liu dan Hussain. TT. *Discretization: An Enabling Technique*. Arizona: Department of Computer Science and Engineering-Arizona State University.
- Meyer, Walter J. 1985. *Concept of Mathematical Modeling*. NewYork: McGraw-Hill Book Company.
- Muthuri, Catherine Wangari. 2009. *Mathematical Model*. International Agricultural Research.
- Nagle, Saff, Snider. 2018. *Fundamental of Differential Equation*. United States of America: Pearson Education.
- Pagalay, Usman. 2009. *Mathematical Modelling: Aplikasi pada Kedokteran, Immunologi, Biologi, Ekonomi, dan Perikanan*. Malang: UIN-Malang Press.
- Ross, Shepley L. (2010). *Differential Equations*. Delhi: Rajv Book Binding House.
- Suryanto, A. 2012. *Persamaan diferensial parsial numerik II*. Jurusan Matematika Universitas Brawijaya. Malang.
- Widowati dan Sutimin. 2007. *Buku Ajar Pemodelan Matematika*. Semarang: Jurusan Matematika Fakultas MIPA Universitas Diponegoro.

LAMPIRAN

Lampiran 1

Titik Tetap Bebas Penyakit dan Endemik

> restart ;

> #BEBAS PENYAKIT

> $dG := r_I \cdot G \cdot \left(1 - \frac{G}{G_{\max}}\right) - \left(\frac{1}{T + e_I}\right) \cdot (\alpha_I \cdot M + \alpha_2 \cdot C) \cdot \left(\frac{G}{G + k_I}\right);$

$$dG := r_I G \left(1 - \frac{G}{G_{\max}}\right) - \frac{(C \alpha_2 + M \alpha_I) G}{(T + e_I) (G + k_I)}$$

> $dM := r_2 \cdot M \cdot \left(1 - \frac{M}{M_{\max}}\right) + a_I \cdot \left(\frac{N}{k_4 + N}\right) \cdot \left(\frac{1}{T + e_2}\right) - \alpha_3 \cdot \left(\frac{G}{G + k_2}\right) \cdot M;$

$$dM := r_2 M \left(1 - \frac{M}{M_{\max}}\right) + \frac{a_I N}{(k_4 + N) (T + e_2)} - \frac{\alpha_3 G M}{G + k_2}$$

> $dC := \frac{a_2 \cdot G}{k_5 + T} - \mu_I \cdot C - \alpha_4 \cdot \frac{G}{G + k_3} \cdot C;$

$$dC := \frac{a_2 G}{k_5 + T} - \mu_I C - \frac{\alpha_4 G C}{G + k_3}$$

> $dT := s_I + b_I \cdot G - \mu_2 \cdot T;$

$$dT := G b_I - T \mu_2 + s_I$$

> $dN := b_2 \cdot C - \mu_3 \cdot N;$

$$dN := C b_2 - N \mu_3$$

> $A := \text{subs}(G = 0, dG);$

$$A := 0$$

> $B := \text{subs}(G = 0, dM);$

$$B := r_2 M \left(1 - \frac{M}{M_{\max}}\right) + \frac{a_I N}{(k_4 + N) (T + e_2)}$$

> $H := \text{subs}(G = 0, dC);$

$$H := -\mu_I C$$

> $J := \text{subs}(G = 0, dT);$

$$J := -T \mu_2 + s_I$$

> $K := \text{subs}(G = 0, dN);$

$$K := C b_2 - N \mu_3$$

>

$$\begin{aligned} r_I &:= 0.01 : G_{\max} := 8.8265 \cdot 10^5 : e_I := 10^4 : \alpha_I := 1.5 : \alpha_2 := 0.12 : k_I := 2.7 \cdot 10^4 : \\ r_2 &:= 0.3307 : M_{\max} := 10^6 : a_I := 0.1163 : k_4 := 1.05 \cdot 10^4 : e_2 := 10^4 : \alpha_3 \\ &:= 0.0194 : k_2 := 2.7 \cdot 10^4 : a_2 := 0.5 : k_5 := 2 \cdot 10^3 : \mu_I := 0.0074 : \alpha_4 := 0.1694 : \\ k_3 &:= 3.34452 \cdot 10^5 : s_I := 6.3305 \cdot 10^4 : b_I := 5.70 \cdot 10^{-6} : b_2 := 1.02 \cdot 10^{-4} : \mu_2 := 6.93 : \\ \mu_3 &:= 0.102 : \end{aligned}$$

> $L := \text{solve}(\{J\}, \{T\});$

$$L := \{T = 9134.920635\}$$

> $P := \text{solve}(\{H\}, \{C\});$

$$P := \{C = 0.\}$$

> $Q := \text{solve}(\{K\}, \{N\});$

$$Q := \{N = 0.001000000000 C\}$$

> $R := \text{subs}(C = 0, Q);$

$$R := \{N = 0.\}$$

> $S := \text{subs}(N = 0, B);$

$$S := 0.3307 M \left(1 - \frac{1}{1000000} M \right)$$

> $\text{solve}(\{S\}, \{M\});$

$$\{M = 0.\}, \{M = 1.000000 \cdot 10^6\}$$

> #Sehingga titik tetapnya

> $G := 0; M := 10^6; C := 0; T := 9134; N := 0;$

$$G := 0$$

$$M := 1000000$$

$$C := 0$$

$$T := 9134$$

$$N := 0$$

> restart :

> #ENDEMIK

$$> dG := r_I \cdot G \cdot \left(1 - \frac{G}{G_{\max}} \right) - \left(\frac{1}{T + e_I} \right) \cdot (\alpha_I \cdot M + \alpha_2 \cdot C) \cdot \left(\frac{G}{G + k_I} \right) :$$

$$> dM := r_2 \cdot M \cdot \left(1 - \frac{M}{M_{\max}} \right) + a_I \cdot \left(\frac{N}{k_4 + N} \right) \cdot \left(\frac{1}{T + e_2} \right) - \alpha_3 \cdot \left(\frac{G}{G + k_2} \right) \cdot M :$$

$$> dC := \frac{a_2 \cdot G}{k_5 + T} - \mu_I \cdot C - \alpha_4 \cdot \frac{G}{G + k_3} \cdot C :$$

$$> dT := s_I + b_I \cdot G - \mu_2 \cdot T :$$

$$> dN := b_2 \cdot C - \mu_3 \cdot N :$$

> $A := \text{solve}(\{dN\}, \{N\});$

$$A := \left\{ N = \frac{b_2 C}{\mu_3} \right\}$$

$$> B := c \cdot C; \# c = \frac{b_2}{\mu_3} :$$

$$B := c C$$

$$> F := \text{subs}(N=B, dM);$$

$$F := r_2 M \left(1 - \frac{M}{M_{\max}} \right) + \frac{a_1 c C}{(C c + k_4) (T + e_2)} - \frac{\alpha_3 G M}{G + k_2}$$

$$> H := r_l \cdot G \cdot \left(1 - \frac{G}{G_{\max}} \right) - \left(\frac{1}{T + e_l} \right) \cdot (\alpha_1 \cdot M + \alpha_2 \cdot C) \cdot \left(\frac{G}{G + k_l} \right);$$

$$H := r_l G \left(1 - \frac{G}{G_{\max}} \right) - \frac{(C \alpha_2 + M \alpha_l) G}{(T + e_l) (G + k_l)}$$

$$> J := \text{solve}(\{dC\}, \{C\});$$

$$J := \left\{ C = \frac{a_2 G (G + k_3)}{(k_5 + T) (G \mu_l + G \alpha_4 + k_3 \mu_l)} \right\}$$

$$> K := \frac{a_2 G (G + k_3)}{(k_5 + T) (G \mu_l + G \alpha_4 + k_3 \mu_l)};$$

$$K := \frac{a_2 G (G + k_3)}{(k_5 + T) (\mu_l G + \mu_l k_3 + G \alpha_4)}$$

$$> L := \text{subs}(C=K, F);$$

$$L := r_2 M \left(1 - \frac{M}{M_{\max}} \right)$$

$$+ (a_1 c a_2 G (G + k_3)) \Big/ \left((k_5 + T) (\mu_l G + \mu_l k_3 + G \alpha_4) \left(\frac{c a_2 G (G + k_3)}{(k_5 + T) (\mu_l G + \mu_l k_3 + G \alpha_4)} + k_4 \right) (T + e_2) \right) - \frac{\alpha_3 G M}{G + k_2}$$

$$> P := \text{subs}(C=K, H);$$

$$P := r_l G \left(1 - \frac{G}{G_{\max}} \right) - \frac{\left(\frac{\alpha_2 a_2 G (G + k_3)}{(k_5 + T) (\mu_l G + \mu_l k_3 + G \alpha_4)} + \alpha_l M \right) G}{(T + e_l) (G + k_l)}$$

$$> Q := \text{solve}(\{dT\}, \{T\});$$

$$Q := \left\{ T = \frac{G b_l + s_l}{\mu_2} \right\}$$

$$> R := G \cdot d + j; \# d = \frac{b_l}{\mu_2} \text{ dan } j = \frac{s_l}{\mu_2} :$$

$$R := G d + j$$

$$> S := \text{subs}(T=R, L);$$

$$S := r_2 M \left(1 - \frac{M}{M_{\max}} \right) + (a_1 c a_2 G (G + k_3)) \left/ \left((Gd + j + k_5) (\mu_l G + \mu_l k_3 + G\alpha_4) \right) \right. \\ \left. + G\alpha_4 \right) \left(\frac{c a_2 G (G + k_3)}{(Gd + j + k_5) (\mu_l G + \mu_l k_3 + G\alpha_4)} + k_4 \right) (Gd + e_2 + j) \right) - \frac{\alpha_3 G M}{G + k_2}$$

$$> \quad V := \text{subs}(T = R, P);$$

$$V := r_l G \left(1 - \frac{G}{G_{\max}} \right) - \frac{\left(\frac{\alpha_2 a_2 G (G + k_3)}{(Gd + j + k_5) (\mu_l G + \mu_l k_3 + G\alpha_4)} + \alpha_l M \right) G}{(Gd + e_l + j) (G + k_l)}$$

>

>

$$r_l \left(1 - \frac{G}{G_{\max}} \right) \cdot (Gd + e_l + j) (G + k_l) - \frac{\alpha_2 a_2 G (G + k_3)}{(Gd + j + k_5) (\mu_l G + \mu_l k_3 + G\alpha_4)} = \alpha_l M;$$

$$r_l \left(1 - \frac{G}{G_{\max}} \right) (Gd + e_l + j) (G + k_l) - \frac{\alpha_2 a_2 G (G + k_3)}{(Gd + j + k_5) (\mu_l G + \mu_l k_3 + G\alpha_4)} = \alpha_l M$$

>

$$M = \left(\frac{r_l}{\alpha_l} \right) \cdot \left(1 - \frac{G}{G_{\max}} \right) \cdot (Gd + e_l + j) (G + k_l) \\ - \left(\frac{\alpha_2 a_2}{\alpha_l} \right) \frac{\alpha_2 a_2 G (G + k_3)}{(Gd + j + k_5) (\mu_l G + \mu_l k_3 + G\alpha_4)};$$

$$M = \frac{r_l \left(1 - \frac{G}{G_{\max}} \right) (Gd + e_l + j) (G + k_l)}{\alpha_l} \\ - \frac{\alpha_2^2 a_2^2 G (G + k_3)}{\alpha_l (Gd + j + k_5) (\mu_l G + \mu_l k_3 + G\alpha_4)}$$

>

$$M = l \cdot \left(1 - \frac{G}{G_{\max}} \right) \cdot (Gd + e_l + j) (G + k_l) - n \frac{\alpha_2 a_2 G (G + k_3)}{(Gd + j + k_5) (\mu_l G + \mu_l k_3 + G\alpha_4)}; \\ \left(\text{dimana } l = \frac{r_l}{\alpha_l} \text{ dan } n = \frac{\alpha_2 a_2}{\alpha_l} \right):$$

$$M = l \left(1 - \frac{G}{G_{\max}} \right) (Gd + e_l + j) (G + k_l) - \frac{n \alpha_2 a_2 G (G + k_3)}{(Gd + j + k_5) (\mu_l G + \mu_l k_3 + G\alpha_4)}$$

>

$$\begin{aligned}
r_l &:= 0.01 : G_{\max} := 8.8265 \cdot 10^5 : e_l := 10^4 : \alpha_l := 1.5 : \alpha_2 := 0.12 : k_l := 2.7 \cdot 10^4 : \\
r_2 &:= 0.3307 : M_{\max} := 10^6 : a_l := 0.1163 : k_4 := 1.05 \cdot 10^4 : e_2 := 10^4 : \alpha_3 \\
&:= 0.0194 : k_2 := 2.7 \cdot 10^4 : a_2 := 0.5 : k_5 := 2 \cdot 10^3 : \mu_l := 0.0074 : \alpha_4 := 0.1694 : \\
k_3 &:= 3.34452 \cdot 10^5 : s_l := 6.3305 \cdot 10^4 : b_l := 5.70 \cdot 10^{-6} : b_2 := 1.02 \cdot 10^{-4} : \mu_2 := 6.93 : \\
\mu_3 &:= 0.102 :
\end{aligned}$$

$$> \quad c := \frac{b_2}{\mu_3};$$

$$c := 0.001000000000$$

$$> \quad d := \frac{b_l}{\mu_2};$$

$$d := 8.225108225 \cdot 10^{-7}$$

$$> \quad j := \frac{s_l}{\mu_2};$$

$$j := 9134.920635$$

$$> \quad l := \frac{r_l}{\alpha_l};$$

$$l := 0.006666666667$$

$$> \quad n := \frac{\alpha_2 \cdot a_2}{\alpha_l};$$

$$n := 0.04000000000$$

>

$$\begin{aligned}
M &:= l \cdot \left(1 - \frac{1}{G_{\max}} \cdot G \right) \cdot (G \cdot d + e_l + j) (G + k_l) \\
&\quad - n \frac{G \cdot (G + k_3)}{(G \cdot d + k_5 + j) (\mu_l \cdot G + \mu_l \cdot k_3 + G \cdot \alpha_4)};
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
M &:= 0.006666666667 (1 - 0.000001132951906 G) (8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 19134.92064) (G \\
&\quad + 27000.0) - \frac{0.04000000000 G (G + 3.344520000 \cdot 10^5)}{(8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 11134.92064) (0.1768 G + 2474.944800)}
\end{aligned}$$

>

$$\begin{aligned}
PerM &:= r_2 \cdot M \cdot \left(1 - \frac{M}{M_{\max}} \right) + (a_l \cdot c \cdot a_2 \cdot G \cdot (G + k_3)) \Bigg/ \left((G \cdot d + k_5 + j) (\mu_l \cdot G \right. \\
&\quad \left. + \mu_l \cdot k_3 + G \cdot \alpha_4) \left(\frac{c \cdot a_2 \cdot G (G + k_3)}{(G \cdot d + k_5 + j) (\mu_l \cdot G + \mu_l \cdot k_3 + G \cdot \alpha_4)} + k_4 \right) (G \right. \\
&\quad \left. \cdot d + e_2 + j) \right) - \frac{\alpha_3 \cdot G \cdot M}{G + k_2}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
PerM := & 0.3307 \left(0.006666666667 (1 - 0.000001132951906 G) (8.225108225 \cdot 10^{-7} G \right. \\
& + 19134.92064) (G + 27000.0) \\
& - \frac{0.04000000000 G (G + 3.344520000 \cdot 10^5)}{(8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 11134.92064) (0.1768 G + 2474.944800)} \Bigg) \left(1 \right. \\
& - 6.666666667 \cdot 10^{-9} (1 - 0.000001132951906 G) (8.225108225 \cdot 10^{-7} G \\
& + 19134.92064) (G + 27000.0) \\
& + \frac{4.000000000 \cdot 10^{-8} G (G + 3.344520000 \cdot 10^5)}{(8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 11134.92064) (0.1768 G + 2474.944800)} \Bigg) \\
& + (0.05815 c G (G + 3.344520000 \cdot 10^5)) \Bigg/ \left((8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 11134.92064) (0.1 \right. \\
& + 10500.00) (8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 19134.92064) \Bigg) \\
& - \frac{1}{G + 27000.0} \left(0.0194 G \left(0.006666666667 (1 \right. \right. \\
& - 0.000001132951906 G) (8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 19134.92064) (G + 27000.0) \\
& - \frac{0.04000000000 G (G + 3.344520000 \cdot 10^5)}{(8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 11134.92064) (0.1768 G + 2474.944800)} \Bigg) \Bigg)
\end{aligned}$$

>

$$\begin{aligned} PerMm := & 0.3307 \left(0.006666666667 \left(1 - \frac{1}{882650} G \right) (8.225108225 \cdot 10^{-7} G \right. \\ & + 19134.92064) (G + 27000) \\ & - \frac{0.04000000000 G (G + 334452)}{(8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 11134.92064) (0.1768 G + 2474.9448)} \Bigg) \left(1 \right. \\ & - 6.666666667 \cdot 10^{-9} \left(1 - \frac{1}{882650} G \right) (8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 19134.92064) (G \\ & + 27000) + \frac{4.000000000 \cdot 10^{-8} G (G + 334452)}{(8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 11134.92064) (0.1768 G + 2474.9448)} \Bigg) \\ & + (0.00005815000000 G (G + 334452)) \Bigg) / \left((8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 11134.92064) (0.1768 G \right. \\ & + 19134.92064) \Bigg) - \frac{1}{G + 27000} \left(0.0194 G \left(0.006666666667 \left(1 \right. \right. \right. \\ & - \frac{1}{882650} G \Bigg) (8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 19134.92064) (G + 27000) \\ & - \frac{0.04000000000 G (G + 334452)}{(8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 11134.92064) (0.1768 G + 2474.9448)} \Bigg) \Bigg) : \end{aligned}$$

> solve({PerMm}, {G});

$$\begin{aligned} & \{G = 8.754190794 \cdot 10^5\}, \{G = 8.826498149 \cdot 10^5\}, \{G = -2.326403509 \cdot 10^{10} \\ & + 0.1438616225 I\}, \{G = -13998.44805\}, \{G = -13998.61066\}, \{G = -13998.70318\}, \\ & \{G = -18362.72957\}, \{G = -26999.90132\}, \{G = -28406.06382\}, \{G = \\ & -1.019829996 \cdot 10^{10}\}, \{G = -1.353771930 \cdot 10^{10}\}, \{G = -1.353771930 \cdot 10^{10}\}, \{G = \\ & -2.326403509 \cdot 10^{10}\}, \{G = -2.326403509 \cdot 10^{10} - 0.1438616225 I\} \end{aligned}$$

> G := 8.754190794 10^5 :

>

$$\begin{aligned} M := & l \cdot \left(1 - \frac{1}{G_{\max}} \cdot G \right) \cdot (G \cdot d + e_l + j) (G + k_l) \\ & - n \frac{G \cdot (G + k_3)}{(G \cdot d + k_5 + j) (\mu_l \cdot G + \mu_l \cdot k_3 + G \cdot \alpha_4)}; \end{aligned}$$

$$M := 9.431159410 \cdot 10^5 - \frac{3.804520123 \cdot 10^6}{0.1694 G + 8953.045988}$$

>

$$> \frac{3.804520123 \cdot 10^6}{0.1694 G + 8953.045988};$$

$$24.19423463$$

> 9.431159527 10^5 - 24.19423463;

$$9.430917585 \cdot 10^5$$

$$> T := \frac{G \cdot b_l + s_l}{\mu_2}$$

$$T:=9135.640677$$

$$> C:=\frac{a_2\cdot G\cdot (G+k_3)}{(k_5+T)\cdot (G\cdot \mu_l+G\cdot \alpha_4+k_3\cdot \mu_l)}$$

$$C:=302.4279331$$

$$> N:=\frac{b_2C}{\mu_3}$$

$$N:=0.3024279331$$

Lampiran 2

Plot Daerah Penyelesaian Kestabilan Bebas Penyakit dan Endemik

> restart : with(plots) :

>

$f1 := \text{plot}(-1.10^{-8}h - 9.10^{-9}h^2 - 0.03460152110h^4 - 0.00001161207658h^5, h = 0..1, \text{color} = \text{black});$

$f1 := \text{PLOT}(...)$

>

$f2 := \text{plot}(-32 + 117.8016560h - 24.25265775h^2 + 0.9324009320h^3 - 0.03425513908h^4 - 0.00001161207658h^5, h = 0..1, \text{color} = \text{green});$

$f2 := \text{PLOT}(...)$

>

$f3 := \text{plot}(1.81819125710^{-20}h^{20} + 2.15628232710^{-16}h^{19} + 9.57140511410^{-13}h^{18} + 1.87927498910^{-9}h^{17} + 0.000001357195461h^{16} - 0.00004629759622h^{15} - 122.8657711h^7 + 39.18761267h^6 + 16.88451505h^{10} - 68.85946174h^9 + 0.3131100688h^{12} - 2.712211763h^{11} + 143.3373584h^8 + 0.001429468307h^{14} - 0.02463536835h^{13} - 4.076088620h^5 - 0.0000246710089h^4 - 0.0001249460h^3 + 0.00000807h^2 + 0.00000100h, h = 0..1);$

$f3 := \text{PLOT}(...)$

>

$f4 := \text{plot}(1.81819125710^{-20}h^{20} + 2.15628232710^{-16}h^{19} + 9.57870477010^{-13}h^{18} + 1.88573927310^{-9}h^{17} + 0.000001376148419h^{16} - 0.00002828201878h^{15} + 0.00000121174h^7 - 0.000004413463h^6 - 1.199048788h^{10} + 2.281720359h^9 - 0.009828657502h^{12} + 0.1678399491h^{11} - 0.001199402709h^8 + 0.0003159451827h^{14} - 0.001204115237h^{13} + 0.000002396h^5 - 0.00005431h^4 + 0.0000958h^3 - 0.000024h^2 - 0.0000020h, h = 0..1, \text{color} = \text{blue});$

$f4 := \text{PLOT}(...)$

> display(f1,f2,f3,f4, view = [0..0.8,-0.01..0.01]);

> restart : with(plots) :

> $f1 := \text{plot}(1.10^{-8}h + 0.0002808975658h^5, h = 0..0.3, \text{color} = \text{black});$

$f1 := \text{PLOT}(...)$

>

$f2 := \text{plot}(32 - 119.7326583h + 31.40073619h^2 - 2.536392336h^3 + 0.06885666018h^4 - 0.0002808975658h^5, h = 0..0.3, \text{color} = \text{green});$

$f2 := \text{PLOT}(...)$

>

```
f3 := plot(6.225753233 10-15 h20 - 3.052248413 10-12 h19 - 0.0002291150193 h15  
+ 6.314202630 10-10 h18 - 7.229874904 10-8 h17 + 0.000005072415816 h16  
- 1178.216562 h7 + 260.7545659 h6 + 113.8627974 h10 - 458.8797575 h9  
+ 1.914413679 h12 - 18.05189622 h11 + 1075.212571 h8 + 0.006851372909 h14  
- 0.1385090193 h13 - 0.00012648 h5 + 0.000046232 h3 + 0.00009879009 h4  
- 0.00001461 h2 + 0.00000204 h, h = 0 ..0.3);
```

f3 := PLOT(...)

>

```
f4 := plot(-0.0001077851867 h15 + 6.033122358 10-10 h18 - 6.144156264 10-8 h17  
+ 0.000003442399294 h16 + 6.225753233 10-15 h20 - 3.052248413 10-12 h19  
+ 0.001959149698 h14 - 0.02100674718 h13 + 7.9778 10-7 h7 + 0.000009531 h6  
+ 0.5294706622 h10 - 1.666354 10-8 h9 + 0.1295704720 h12 - 0.417808219 h11  
- 0.000002820160 h8 + 0.00009480 h5 + 0.00036622991 h4 - 0.000026032 h3  
+ 0.00002121 h2 + 7.2 10-7 h, h = 0 ..0.3, color = blue);
```

f4 := PLOT(...)

> display(f1, f2, f3, f4, view = [0 ..0.3, -0.01 ..0.01]);

Lampiran 3

Program MATLAB untuk Simulasi Numerik Model Matematika Penyebaran Tumor Otak dengan Respon Sistem Imun dengan $h = 0.1$ dan $h = 0.3$

```
function dxdt=glioma(t,x)

dxdt=zeros(5,1);
a=0.01;
g=8.8265*(10^(5));
b=10^(4);
c=1.5;
d=0.12;
e=2.7*(10^(4));
f=0.3307;
m=10^(6);
h=0.1163;
i=1.05*(10^(4));
j=10^4;
k=0.0194;
l=2.7*10^(4);
n=0.5;
o=2*(10^(3));
p=0.0074;
q=0.1694;
r=3.34452*(10^(5));
s=6.3305*(10^(4));
t=5.70*(10^(-6));
u=6.93;
v=1.02*(10^(-4));
w=0.102;

G=x(1);
M=x(2);
C=x(3);
T=x(4);
I=x(5);

dxdt_1=(a*G*(1-(G/g)))-((c*M+d*C)/(T+b))*((G)/(G+e));
dxdt_2=(f*M*(1-(M/m)))+(h*I)/((i+I)*(T+j))-((k*G*M)/(G+l));
dxdt_3=((G*n)/(o+T))-(C*p)-(((q*G)/(G+r))*C);
dxdt_4=s+(t*G)-(u*T);
dxdt_5=v*C-w*I;

dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3;dxdt_4;dxdt_5];
end
```

```

clc;
format short

tic;

initial_G=10^5;
initial_M=10*10^5;
initial_C=10^4;
initial_T=10000;
initial_I=10000;

[t
x]=ode45(@glioma,[0:0.1:500],[initial_G;initial_M;initial_C;initial_T;initial_I]');

tm=500;

H=[0.1 0.3];
for k=1:2
    h=H(k);
    dt=0:h:tm;
    %parameter
    a=0.01;
    g=8.8265*(10^(5));
    b=10^(4);
    c=1.5;
    d=0.12;
    e=2.7*(10^(4));
    f=0.3307;
    alpha=10^(6);
    beta=0.1163;
    gamma=1.05*(10^(4));
    j=10^4;
    k=0.0194;
    l=2.7*10^(4);
    n=0.5;
    o=2*(10^(3));
    p=0.0074;
    q=0.1694;
    r=3.34452*(10^(5));
    s=6.3305*(10^(4));
    z=5.70*(10^(-6));
    u=6.93;
    v=1.02*(10^(-4));
    w=0.102;

    m=length(dt)-1;
    G=zeros(m,1);M=zeros(m,1);C=zeros(m,1);T=zeros(m,1);I=zeros(m,1);

    for i=1:length(dt)-1
        G(1,1)=10^5;
        M(1,1)=10^6;
        C(1,1)=10^4;
        T(1,1)=10^4;
        I(1,1)=10^4;
    end
end

```

```

for i=1:length(dt)-1
    G(i+1,1)=G(i,1)+h*a*G(i,1)*(1-(G(i,1)/g))-
    h*(1/(T(i,1)+b))*(c*M(i,1)+d*C(i,1))*(G(i,1)/(G(i,1)+e));
    M(i+1,1)=M(i,1)+h*f*M(i,1)*(1-
    (M(i,1)/alpha))+h*beta*(I(i,1)/(gamma+I(i,1)))*(1/(T(i,1)+j))-
    h*k*(G(i,1)/(G(i,1)+l))*M(i,1);
    C(i+1,1)=C(i,1)+h*(n*G(i,1)/(o+T(i,1)))-h*p*C(i,1)-
    h*q*(G(i,1)/(G(i,1)+r))*C(i,1);
    T(i+1,1)=T(i,1)+h*s+h*z*G(i,1)-h*u*T(i,1);
    I(i+1,1)=I(i,1)+h*v*C(i,1)-h*w*I(i,1);
end
MT=[G M C T I];
toc;

figure(1)
plot(t,x(:,1),'g');
plot(dt,G(:,1),'-','linewidth',2);
hold on;
legend('h=0.1','kontinu','h=0.3');
title('GLIOMA');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('G(t)');
grid on

figure(2)
plot(t,x(:,2),'g');
plot(dt,M(:,1),'-','linewidth',2);
hold on;
legend('h=0.1','kontinu','h=0.3');
title('MAKROFAG');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('M(t)');
grid on

figure(3)
plot(t,x(:,3),'g');
plot(dt,C(:,1),'-','linewidth',2);
hold on;
legend('h=0.1','kontinu','h=0.3');
title('Sel T CD8+');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('C(t)');
grid on

figure(4)
plot(t,x(:,4),'g');
plot(dt,T(:,1),'-','linewidth',2);
hold on;
legend('h=0.1','kontinu','h=0.3');
title('TGF-beta');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('T(t)');
grid on

figure(5)
plot(t,x(:,5),'g');
plot(dt,I(:,1),'-','linewidth',2);
hold on;

```



```
legend('h=0.1','kontinu','h=0.3');  
title('IFN-gamma');  
xlabel('waktu (hari)');  
ylabel('I(t)');  
grid on  
  
end
```

RIWAYAT HIDUP



Icha Zakiyya Nafisah Roza, lahir di Blitar pada tanggal 07 April 1999. Putri dari Bapak Mochammad Rofiqulabad dan Ibu Siti Mulazamah (Almh). Perempuan yang akrab disapa Icha ini menempuh pendidikan formal mulai taman kanak-kanak yang ditempuh di TK Al-Hidayah 2 Talun dan lulus pada tahun 2005, kemudian melanjutkan pendidikan dasar di SDN Talun 03 dan lulus pada tahun 2011. Kemudian dia melanjutkan pendidikan sekolah menengah pertama di SMPN 1 Sutojayan dan lulus pada tahun 2014. Selanjutnya dia melanjutkan pendidikan sekolah menengah atas di SMAN 1 Talun dan lulus pada tahun 2017. Kemudian pada tahun 2017 dia melanjutkan pendidikan perguruan tinggi di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang pada Program Studi Matematika. Selama menjadi mahasiswa telah menjadi anggota komunitas di jurusan matematika, yakni MEC (*Mathematics English Club*) dan SEMATA (Serambi Matematika Aktif).



KEMENTERIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
Jl. Gajayana No. 50 Dinoyo Malang Telp/Fax.(0341)558933

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

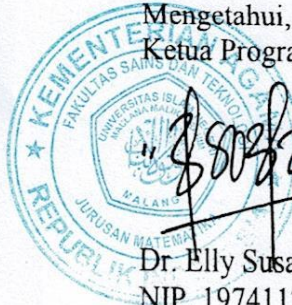
Nama : Ichha Zakiyya Nafisah Roza
NIM : 17610116
Fakultas/ Jurusan : Sains dan Teknologi/ Matematika
Judul Skripsi : Simulasi Model Diskrit Sistem Imun pada Penyebaran Tumor Otak dengan Metode Beda Hingga Standar
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si
Pembimbing II : Dr. Heni Widayani, M.Si

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1	04 Mei 2021	Konsultasi Bab I & II	1.
2	11 Mei 2021	Revisi Bab I & II	2.
3	18 Mei 2021	Konsultasi Kajian Keagamaan Bab I	3.
4	25 Mei 2021	Revisi Kajian Agama Bab I	4.
5	01 Juni 2021	Konsultasi Bab I, II & III	5.
6	04 Juni 2021	Revisi Bab I, II & III	6.
7	08 Juni 2021	Konsultasi Kajian Agama Bab II	7.
8	10 Juni 2021	ACC untuk diseminarkan	8.
9	20 Juli 2021	Konsultasi BAB III	9.
10	20 Agustus 2021	Revisi BAB III	10.
11	15 September 2021	Konsultasi Bab IV & Abstrak	11.
12	04 Oktober 2021	ACC Keseluruhan untuk disidangkan	12.

Malang, 14 Desember 2021

Mengetahui,

Ketua Program Studi Matematika



Dr. Elly Susanti, M.Sc.

NIP. 19741129 200012 2 005